



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **IMPORTÂNCIA DAS PATENTES DO PONTO DE VISTA ESTRATÉGICO PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho submetido por  
**Tiago Miguel Neves Nogueira**  
Para a obtenção do grau Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Novembro de 2017**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **IMPORTÂNCIA DAS PATENTES DO PONTO DE VISTA ESTRATÉGICO PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho submetido por  
**Tiago Miguel Neves Nogueira**  
Para a obtenção do grau Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor Miguel Garcia**

**Novembro de 2017**



## **Agradecimentos**

*Chegou o momento de expressar todo o meu reconhecimento e gratidão a todas as pessoas que se envolveram comigo nesta longa jornada. Quero começar por agradecer ao **Professor Doutor Miguel Garcia**, por ter aceite orientar-me neste tema diferente e no qual me deu um gozo tremendo ao fazer. Quero também agradecer à **Doutora Ana Neves** por todo o conhecimento, apoio e disponibilidade transmitida.*

*Um agradecimento especial ao meu padrinho, **Luís Mateus**, pela excelente ideia do tema de dissertação e por me estar constantemente a espicaçar e a fomentar o interesse pela Indústria.*

*Ao **Instituto Ciências da Saúde Egas Moniz**, por nunca fechar as portas aos alunos e mostrar que nunca é tarde para se poder cumprir os sonhos.*

*Aos amigos de longa data **Marcos Mesquita e Ricardo Cotrim**, que tiveram um apoio incessante e incansáveis mesmo nos períodos mais difíceis.*

*Aos meu colegas e amigos **Carla Soares, Vasco Marino, Daniela Cravidão, Carolina Dias, Isabel Pinto**, sem os quais não saberia o que é ter verdadeiramente amigos na faculdade, e cuja presença assídua ajudaram a tornar os dias mais leves e inesquecíveis. Posso dizer que a vossa amizade é uma que quero levar para o resto da vida*

*Agradeço também à minha namorada **Carla Soares**, fonte inesgotável de apoio, amor, carinho e força nestes últimos anos e por me mostrar que mesmo nos dias de trovoadas, o sol não deixa de brilhar.*

*À minha família, aos meus irmãos, **João e Inês**, e aos meus pais, **António e Bela**, sei que sem vocês nada disto seria possível. Agradeço toda a paciência, carinho, apoio, incentivo e amor ao longo desta dura etapa. Finalmente foi alcançada!*

*A todos Vós, a minha gratidão e devoção está convosco!*

*Um grande Bem-haja a todos!*

*Tiago Miguel Neves Nogueira*

*Novembro 2017*

## **Resumo**

As patentes na Indústria Farmacêutica constituem um importante mecanismo na estratégia para promoverem não só a inovação, mas como também a própria sobrevivência de algumas empresas. Desta forma, esta dissertação visa realçar a importância das patentes do ponto de vista estratégico para a Indústria farmacêutica, abordando qual o impacto que as patentes causam principalmente nas grandes empresas farmacêuticas, e qual a estratégia que se tem adoptado com a entrada dos genéricos no mercado.

Com o aproximar da data de validade das patentes, é importante analisar o impacto da perda de quota de mercado que as marcas possuem, na medida em que o custo inerente ao desenvolvimento do medicamento é maior e se o investimento feito no início acaba por compensar o esforço exercido no final

Numa altura em que o desenvolvimento dos medicamentos é cada vez mais oneroso para as empresas, tem-se optado por promover os desenvolvimentos de novas formas de patentes que conseguem aparecer numa fase mais avançada do ciclo de vida do medicamento, conseguindo prolongar a exclusividade de mercado por mais tempo para além da patente básica.

Com o passar do tempo, tem-se notado um aumento crescente aumento da litigação por parte das empresas, tanto dos genéricos como das marcas, com o objectivo de monopolização do mercado. Esse aumento crescente de litigação provém de estratégias como *Evergreening* ou *prospecting*, que têm como objectivo submeter o maior número de patentes relativas às diferentes etapas do ciclo de vida do medicamento.

O caminho de Portugal passa por aumentar o número de submissões de patentes, como estratégia para se tornar num mercado mais competitivo e inovador, de forma a conseguir ser um pilar importante na União Europeia.

**Palavras-chave:** Patentes, Indústria, litigação, estratégia

## **Abstract**

Patents in the Pharmaceutical Industry are an important mechanism in the strategy to promote not only innovation, but also the very survival of some companies. Thus, this dissertation aims to highlight the importance of patents from a strategic point of view for the pharmaceutical industry, addressing the impact that patents cause mainly in large pharmaceutical companies, and what strategy has been adopted with the entry of generics into the market.

With the approaching expiration date of patents, it is important to analyze the impact of the loss of market share that brands have, as the cost inherent in the development of the drug is greater and if the investment made in the beginning ends up compensating the effort exerted at the end

At a time when the development of medicines is becoming increasingly costly for companies, they have been deciding to promote the development of new forms of patents that are able to appear at a later stage in the product's life cycle and have been able to prolong market exclusivity for longer than the basic patent

With the passage of time, there has been a growing increase in litigation by companies, both generics and brands, with the aim of monopolizing the market. This increasing increase in litigation comes from strategies such as Evergreening or prospecting, which aim to submit the largest number of patents relating to the different stages of the drug's life cycle.

The path of Portugal is to increase the number of patent submissions as a strategy to become a more competitive and innovative market, in order to be an important pillar in the European Union.

**Keywords:** Patents, Industry, litigation, strategy

## Índice

<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>4</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>5</b>
<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>6</b>
<b>Capítulo 1.....</b>	<b>7</b>
Introdução .....	7
1.1.2 – Diferenciação de patentes.....	10
1.1.3 - Tipos de proteção de patentes .....	11
1.2 - Patentes na Indústria Farmacêutica.....	12
1.2.1 – Importância das patentes da Indústria Farmacêutica.....	12
1.3 - Impacto das patentes no desenvolvimento de novos medicamentos .....	15
<b>Capítulo 2.....</b>	<b>28</b>
2.1 – Patentes como fonte de inovação .....	28
2.2 – Enquadramento das empresas farmacêuticas neste paradigma .....	38
<b>Capítulo 3.....</b>	<b>39</b>
3.1 – Panorama da Indústria Farmacêutica Portuguesa.....	39
3.2 – Patentes na Indústria Farmacêutica Portuguesa .....	41
<b>Capítulo 4.....</b>	<b>44</b>
4.1 – Estratégias para desenvolvimento de novas técnicas de diferenciação de patentes .....	44
4.2 – <i>Evergreening</i> .....	52
4.3 – Patentes <i>versus</i> medicamentos genéricos.....	53
<b>Conclusão .....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>63</b>



## Índice de Figuras

Figura 1 – Número de NME's descobertas entre 1997-2016 .....	8
Figura 2 – Tempo de vida útil de uma patente consoante o desenvolvimento de um medicamento .....	12
Figura 3 – Custo do desenvolvimento de uma NME e obtenção do AIM .....	14
Figura 4 – Investimento por parte das empresas farmacêuticas em I&D na Europa.....	15
Figura 5 – Investimento na I&D na Europa, EUA e Japão .....	16
Figura 6 – Valor do mercado financeiro (PVA).....	17
Figura 7 – Valores de faturação dos medicamentos das empresas farmacêuticas cuja patente vai expirar em 2017.....	21
Figura 8 – Volume de facturação perdido com a entrada dos medicamentos genéricos ao mercado .....	22
Figura 9 – Valor do mercado farmacêutico global referentes à venda de medicamentos em 2016 .....	23
Figura 10 – Alterações nos indicadores e a sua expressividade entre 2010 e 2016 .....	31
Figura 11 – Performance de países europeus referentes ao indicador de Inovação (2.2.3).....	32
Figura 12 – Alterações da performance em países europeus referentes à inovação em 2016 ....	33
Figura 13 – Performance dos países europeus referentes às Partilhas em 2010 .....	34
Figura 14 – Alterações da performance de países europeus referentes às Partilhas em 2016 ....	35
Figura 15 – Performance dos países europeus referentes ao património intelectual em 2010.....	36
Figura 16 – Alterações da performance em países europeus referentes ao património intelectual em 2016.....	37
Figura 17 – Tempo de exclusividade efectiva das patentes .....	38
Figura 18 – Alterações da Performance de Portugal referente aos indicadores de inovação entre 2010-2016 .....	40
Figura 19 – Indicadores de performance de Portugal referente à UE28 em 2010 .....	41
Figura 20 – Diferença dos indicadores de inovação em Portugal e na UE em 2010.....	42
Figura 21 – Alterações ao percurso dos indicadores de Portugal entre 2010 e 2016.....	42
Figura 22 – Top 15 campos de tecnologia em que foram submetidas mais patentes .....	43
Figura 23 – Submissões de patentes de empresas farmacêuticas referentes ao período 2012-2016 .....	44
Figura 24 – Ganho incremental de tempo de vida da patente através das patentes secundárias, por tipo .....	48
Figura 25 – Patentes primárias e patentes secundárias para medicamentos .....	49
Figura 26 – Resultados da litigação em relação ao tipo de patente.....	52
Figura 27 – Tipos de estratégias de associações de patentes .....	54
Figura 28 – Tipos de estratégias de associações de patentes .....	55
Figura 29 – Patentes que vão expirar entre 2009 e 2020 e o seu impacto na redução no investimento .....	56
Figura 30 – Contenção de custos através da competição dos medicamentos genéricos por país .....	57

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Medicamentos cuja patente expirou em 2011/12 .....	18
Tabela 2 – Comparação entre as empresas farmacêuticas cuja patente expirou que resultou numa redução de vendas e portfolio em risco perante genéricos .....	20
Tabela 3 – Comparação entre as empresas farmacêuticas cuja patente expirou que resultou numa redução de vendas e portfolio em risco perante genéricos .....	23
Tabela 4 – Comparação entre as empresas farmacêuticas cuja patente expirou que resultou numa redução de vendas e portfolio em risco perante genéricos .....	46

## **Lista de abreviaturas**

**AI** – *Active Substance*

**AIM** – *Autorização de Introdução no Mercado*

**DP** – *Drug Product*

**EUA** – *Estados Unidos da América*

**HIV** - *Human Immunodeficiency Virus*

**I&D** – *Investigação e Desenvolvimento*

**LOE** – *Loss Of Exclusivity*

**MU** – *Method Of Use*

**MNSRM** – *Medicamento não sujeito a receita médica*

**NME** - *New Molecular Entity*

**ONG** – *Organização Não Governamental*

**OTC** – *Over The Counter*

**PIPES** - *Polymorph, Isomer, Prodrug, Ester, Salts*

**PVA** – *Preço Venda ao Armazenista*

**ROI** – *Retorno sobre o Investimento*

**SME** – *Similar Molecular Entity*

**TAIM** – *Titular Autorização de Mercado*

**UE** – *União Europeia*

## Capítulo 1.

### Introdução

O termo patente define-se como “um direito unilateral que o Investigador possui, que descobriu uma nova molécula ou processo, através dos seus esforços intelectuais passíveis de serem aplicados a nível industrial”. (Sb, Puranik, Sagar, Sreenivasa, & Rao, 2014)

Dos alicerces que sustentam a inovação farmacêutica, as mais realçáveis são as patentes e a exclusividade de mercado que conferem direitos de propriedade às empresas farmacêuticas.(Kakkar, 2015)

As patentes desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica a nível global.(Kapczynski et al., 2012) Um papel tão importante de facto, que são considerados um instrumento indispensável para reverter os custos inerentes à I&D. (Kapczynski *et al*, 2012; Levin *et al.*, 2013; Wesley *et al.*, 2000)

No âmbito farmacêutico, uma patente é um direito de propriedade atribuído por um país de referência à empresa responsável por desenvolver uma molécula ou processo que tem de ter como características: inovadora, possuir actividade inventiva e não pode ser considerada de fácil acesso. No que à molécula ser inovadora diz respeito, significa que tem de constituir uma solução técnica para um problema técnico. Em relação ao facto de não poder ser considerada de fácil acesso, implica que para um perito não consiga ter acesso à formulação, sem deixar que esse direito de concessão impeça o acesso por parte do público ao que já possa existir.(Lehman, 2003)

O espectro de acção em que as patentes podem ser aplicadas são tanto multifactoriais quanto diversos, e especialmente no que diz respeito a medicamentos, a protecção conferida pela patente, pode ser bastante controversa. (Lehman, 2003; Sb *et al.*, 2014)

Para uma patente ser submetida, tem que obedecer a três critérios fundamentais: **Novidade, Actividade Inventiva e Aplicabilidade Industrial**.(Thomas, 2010)

Primeiro, para ser constituída Actividade Inventiva, tem que ser constituir parte integrante de um “processo, máquina, manufaturação ou composição de substância activa”. Segundo, no que ao facto de constituir uma actividade inventiva diz respeito, tem

que ser diferente do que foi previamente submetido por outra patente, e do conhecimento do estado-da-arte farmacológico. Por fim, o último critério diz respeito à aplicação industrial e remete para o facto que a invenção tem que ser útil para a sociedade e promove o bem-estar da sociedade em geral. (Thomas, 2010; USPTO, 2015)

A exclusividade de mercado obtida pela proteção das patentes e os lucros que daí advêm, são um reflexo da disparidade praticada entre os exorbitantes custos inerentes ao desenvolvimento de um medicamento e os custos inferiores ao desenvolvimento de um genérico. (Kapczynski *et al.*, 2012; Scherer, 2009)

Outro factor a considerar prende-se com os mercados emergentes. Países como a China e o mercado sul-americano, têm contribuído para que os lucros dos mercados ocidentais tenham tido mais desafios com a viragem do século e necessitem, consequentemente, de novas estratégias para fazer face aos desafios vindouros. (Jain, 2015)

Este factor torna-se mais evidente se ao analisar Figura 1, consegue-se perceber que a diferença entre a produção de novas moléculas (NME's) não tem vindo de mercados tradicionais como os EUA, o mercado Europeu, ou até o mercado Japonês, mas devido à crescente descoberta nestas moléculas, na China e no mercado sul-americano. (EFPIA, 2017; Jain, 2015)

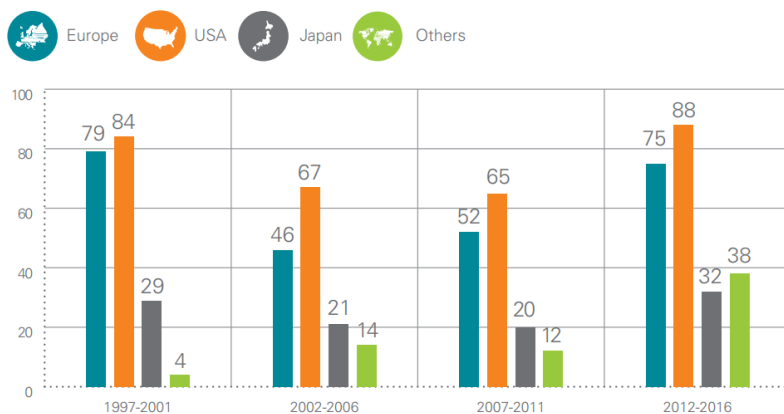


Figura 1 – Número de NME's descobertas entre 1997-2016 (retirado de EFPIA, 2017)

Qualquer aperfeiçoamento que abranja a nova molécula desenvolvida, desde o processo de fabrico, aos excipientes, tipo de produção, também se considera alvo de patenteamento. (Sb *et al.*, 2014)

A génese da proteção de patentes centra-se na proteção do investimento feito pelas empresas farmacêuticas, assegurando que grande parte do alocamento de verbas no desenvolvimento do produto seja reembolsado em grande parte através das vendas. (Lehman, 2003; Sb *et al.*, 2014)

Numa altura em que o número de submissões de patentes tem aumentado exponencialmente, parte deste crescimento tem-se refletido essencialmente no elevado número de patentes que agora são comuns no setor farmacêutico. (European Commission, 2009; Kapczynski *et al.*, 2012) Com o aumentar da submissão do número de patentes com o passar dos anos, tem-se tornado cada vez mais frequente a designação de patentes secundárias. (Kapczynski *et al.*, 2012) Estas patentes, são denominadas secundárias, nomeadamente porque se destinam a uma fase mais tardia no ciclo de vida do medicamento e conferem ao medicamento uma proteção menos robusta do que as patentes relacionadas com a substância activa (AI) ou patentes primárias. (Burdon & Sloper, 2003; Kapczynski *et al.*, 2012; Ludwig & Kelley, 2007)

O desenvolvimento das patentes secundárias tem sido progressivo, assim como o seu interesse, devido ao facto de contrapor a maioria da literatura que abrange essencialmente as patentes primárias. (Kapczynski *et al.*, 2012)

Os medicamentos são abrangidos por estas patentes que, com a o aprofundar do conhecimento do ciclo de vida do medicamento, deixaram de se limitam apenas à AI, e passaram a englobar diversas indicações terapêuticas ao qual se pode aplicar, formulações (comprimidos, cápsulas, uso tópico), dosagens ou até métodos de fabrico. (European Commission, 2009; Kapczynski *et al.*, 2012) As patentes secundárias constituem assim uma fonte de conhecimento mais aprofundado no que diz respeito ao ciclo de vida do medicamento e enquadram-se como uma importante estratégia no mercado farmacêutico. (Kapczynski *et al.*, 2012)

Para além disso, a estas patentes estão conferidas um papel cada vez mais importante, sobretudo se se considerar que o orçamento para a I&D é cada vez menor e uma maior pressão é atribuída às empresas farmacêuticas para obter o máximo rendimento dos medicamentos já no mercado. (Kapczynski *et al.*, 2012; Pammolli *et al.*, 2011)

Uma das limitações da literatura já analisada, diz respeito maioritariamente ao tempo de vida da patente efectivo, que com os atrasos na revisão dos processos por parte das

entidades reguladoras, é de 10 ou 11 anos. (H. G. Grabowski & Vernon, 2000; Kapczynski *et al.*, 2012)

O fenómeno da queda das patentes que tem atingido o mercado farmacêutico, atingindo o seu apogeu em 2010, resultou numa redução de vendas de 259 mil milhões de dólares.(Evaluate, 2016; Kakkar, 2015)

Este fenómeno que engloba a queda de patentes, concerne os medicamentos mais vendidos globalmente (*blockbuster*) que agora estão sujeitos à expiração da patente, originando a entrada de um novo interveniente – os medicamentos genéricos.(Kakkar, 2015)

Tem existido uma mudança no paradigma no mercado farmacêutico que tem obrigado a várias entidades a contrabalançar os custos exorbitantes de I&D, com produtividade gradualmente decrescente e a farmacoeconomia e ponderar cuidadosa e atempadamente as etapas do ciclo do medicamento. (Kakkar, 2015)

Os custos inerentes ao I&D são cada vez mais um factor de risco no que diz respeito à inovação, na medida em que é um processo extremamente demorado, e obriga a um planeamento a longo-prazo englobando um custo total de 2,56 mil milhões de dólares.(DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016; Kakkar, 2015)

#### 1.1.2 – Diferenciação de patentes

No que à diferenciação de patentes diz respeito, existem dois métodos diferentes: **Patentes primárias** –Geralmente protegem a substância activa (AI), mas que podem também ser extensivo às formulações referentes ao composto, métodos de uso do composto bem como os métodos de manufaturação (Leman Consulting S.A., n.d.)

**Patentes secundárias** – Destinam-se a proteger novos desenvolvimentos ou aperfeiçoamentos relativos ao composto protegido pela patente primária. (Kapczynski *et al.*, 2012; Leman Consulting S.A., n.d.)

### 1.1.3 - Tipos de proteção de patentes

Existem diversos tipos de proteção de patentes que podem surgir ao redor do produto, tais como:

#### **Patentes primárias:**

- Substância Activa (AI);(Kapczynski *et al.*, 2012; Lehman, 2003)

A protecção proveniente desta patente é mais robusta no sentido em que tem por trás, maior investimento de dados relativos aos ensaios clínicos, sendo considerada como a principal base de sustentabilidade do tempo de vida do medicamento.(Kapczynski *et al.*, 2012)

#### **Patentes secundárias:**

- Formulação,
- Método de uso terapêutico;
- Polimorfo, Isómero, Prófarmaco, Sal, Éster (PIPES) (Kapczynski *et al.*, 2012; Lehman,2003)

Como já foi referido, as patentes secundárias são submetidas numa etapa do ciclo de vida do medicamento mais avançada do que as patentes primárias. Estas patentes têm como intuito constituírem uma ferramenta na gestão do ciclo de vida do medicamento, na medida em que, apesar da falta de robustez, podem ser submetidas em larga-escala em diversas etapas do ciclo de medicamento com o objectivo de prolongarem ao máximo o tempo de vida útil do medicamento. (Burdon & Sloper, 2003; Kapczynski *et al.*, 2012)

Desde 2004 sobretudo, que as marcas têm procurado novas formas de patenteamento do ciclo de vida do medicamento, para além de novas substâncias activas (NME), de forma atingir este fim.(Kapczynski *et al.*, 2012; OECD, 2004) Cada vez mais, as patentes secundárias são mais utilizadas na medida em que constituem parte da estratégia usada nas marcas, juntamente com submissões de patentes primárias.(H. Grabowski *et al.*, 2015; Kapczynski *et al.*, 2012)



## 1.2 - Patentes na Indústria Farmacêutica

### 1.2.1 – Importância das patentes da Indústria Farmacêutica

De acordo com *Grabowski (2002)*, a importância das patentes na Indústria Farmacêutica está intrinsecamente relacionada com o seu departamento de *I&D*. Em suma, cada empresa farmacêutica tem um custo de vários milhões de euros associado à descoberta, desenvolvimento, e conseguir obter aprovação regulamentar de um novo medicamento. (H. Grabowski, 2002)

Na Figura 2 consegue-se analisar o ciclo de vida de uma patente e o risco inerente durante o desenvolvimento do medicamento. Desta forma consegue-se perceber que quando o medicamento está na sua fase inicial, ainda sem os dados dos ensaios clínicos, que é onde a submissão da patente se inicia e ao mesmo é quando tem menor associado. À medida que o medicamento vai evoluindo pelas fases sucessivas de desenvolvimento, o risco vai diminuindo porque vai tendo uma robustez cada vez maior, fruto dos dados recolhidos nos ensaios clínicos, e o seu valor vai aumentando. Este valor é máximo quando o medicamento obtém AIM por conseguinte, entra no mercado. Após a expiração da patente, o seu valor é nulo.

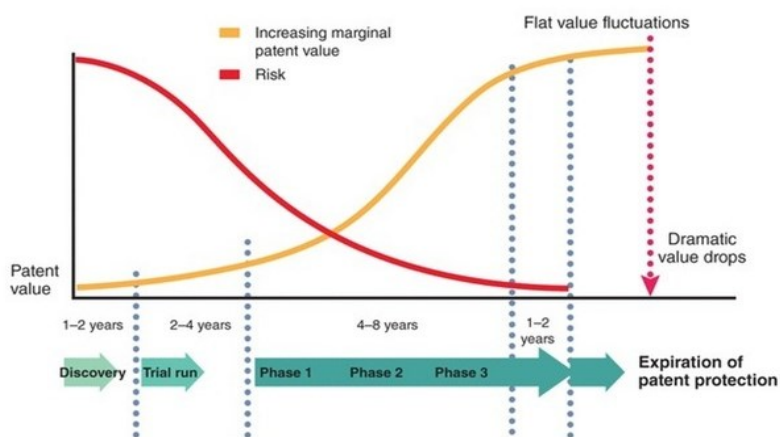


Figura 2 – Tempo de vida útil de uma patente consoante o desenvolvimento de um medicamento (retirado de Benson, 2015)

De acordo com a Figura 2, consegue-se perceber o tempo de exploração de uma patente à medida que o desenvolvimento de um medicamento avança gradualmente. Segundo *Benson (2015)*, o tempo médio de vida útil de uma patente para medicamentos consiste em cerca de onze anos e seis meses, após a introdução

no mercado. Para além disso, o forte investimento feito pelas empresas farmacêuticas em *I&D*, faz com que o investimento em patentes, de forma a proteger a nova molécula se torne cada vez mais crucial.

Para além disso o custo associado ao investimento no departamento de *I&D* tem crescido exponencialmente, especialmente com a viragem do século. Em 2015, a Indústria Farmacêutica investiu cerca de 33,600 milhões de euros em *I&D* na UE. (EFPIA, 2017) Como se pode observar pela Figura 3, o investimento europeu era de cerca de 179 e 413 mil milhões de euros, num período compreendido entre 1920 a 1990, devido ao facto de até essa altura, não haveria uma preocupação tão premente em relação à expiração das patentes e porque no contexto económico existiu nessa altura, um maior investimento por parte dos EUA. A partir da década de 90 até 2010, o investiu europeu cresceu quase de forma exponencial, atingindo um valor máximo de 2, 558 mil milhões de euros, sinalizando que houve um forte investimento na *I&D*, mais concretamente através medidas de inovação políticas, estabelecimento de parcerias público-privadas, e procura de novas soluções terapêuticas (biológicos) que ajudaram a fomentar os indicadores de inovação. Isto traduziu-se num custo cada vez mais elevado no desenvolvimento do medicamento até à sua comercialização.

Os mercados emergentes, são um factor cada vez menos desprezável, no sentido em que possuem cada vez maior poder financeiro e consequentemente, maior capacidade de investimento em investigação farmacêutica e desviar o fluxo económico do mercado europeu e trará um impacto maior nos anos vindouros.(EFPIA, 2017)

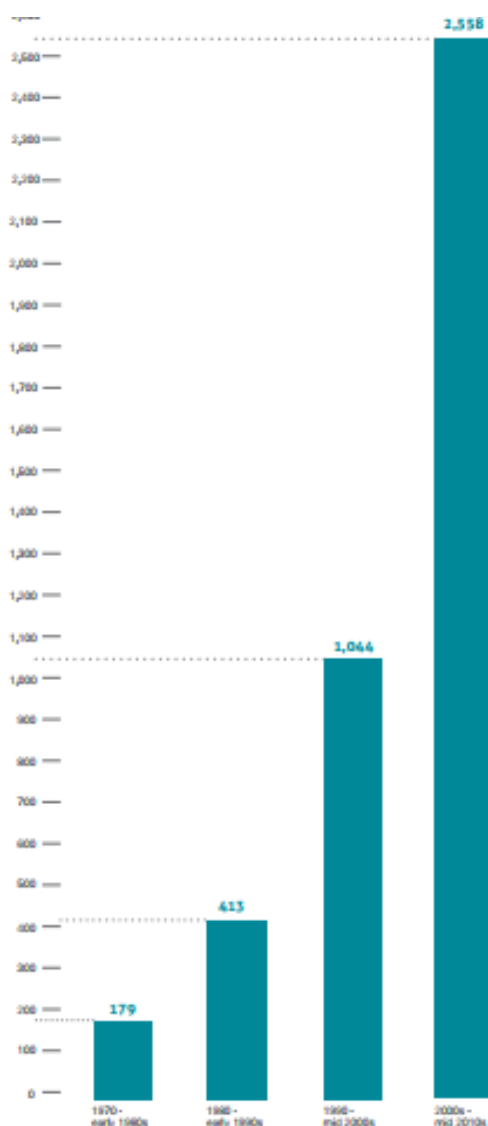


Figura 3 – *Custo do desenvolvimento de uma NME e obtenção do AIM (retirado de DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016)*

Conforme consta na Figura 4, o investimento das várias empresas farmacêuticas europeias ascende a vários milhões de euros só em 2015, alocado exclusivamente para conseguir desenvolver um novo medicamento. Sem obtenção da proteção de uma patente, qualquer empresa farmacêutica corre o risco que alguma etapa do desenvolvimento da nova molécula possa ser duplicada, caso consiga aprovação das entidades reguladoras.(H. Grabowski, 2002)

Através da figura 4, consegue-se perceber que o total de investimento na Indústria Farmacêutica no panorama europeu ascendeu os 33,557 mil milhões de euros. Em

que o país que mais investiu foi a Suíça, com 6,526 mil milhões de euros, seguido da Alemanha com 6,216 mil milhões de euros e por fim o Reino Unido, com 5,756 milhões de euros.

EFPIA 2015	€ million		€ million
Austria	285	Latvia	n.a
Belgium	2,589	Lithuania	n.a
Bulgaria	n.a	Malta	n.a
Croatia	40	Netherlands	642
Cyprus	85	Norway	126
Czech Rep.	77	Poland	308
Denmark	1,497	Portugal	75
Estonia	n.a	Romania	98
Finland	172	Russia	251
France	4,564	Slovakia	n.a
Germany	6,216	Slovenia	183
Greece	80	Spain	908
Hungary	179	Sweden	1,104
Iceland	n.a	Switzerland	6,525
Ireland	305	Turkey	77
Italy	1,415	U.K.	5,756
<b>TOTAL</b>			<b>33,557</b>

Figura 4— Investimento por parte das empresas farmacêuticas em I&D na Europa (retirado de EFPIA, 2017)

### 1.3 - Impacto das patentes no desenvolvimento de novos medicamentos

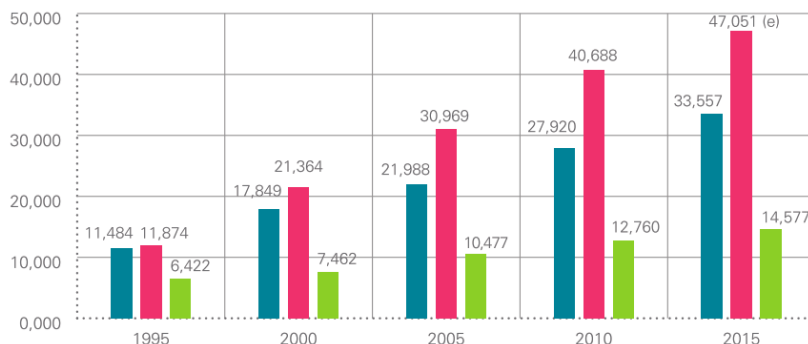
O mercado farmacêutico sempre foi considerado inovador. A inovação composta por desenvolvimento de novas moléculas traduz-se numa influência esmagadoramente positiva que têm reflexo ao nível da saúde global, prosperidade e produtividade económica através da redução de resultados clínicos como as comorbilidades, aumento do tempo médio de vida ou redução dos tempos de internamento. (International Trade Administration, 2016)

Uma das formas de inovações, relaciona-se com o investimento global que é feito no departamento de I&D globalmente, conforme se pode observar na Figura 5. (EFPIA, 2017)<sup>7</sup>

Analisando mais aprofundadamente a Figura 5, percebe-se que em a dimensão do investimento com o evoluir dos anos. Em 1995, havia uma equiparação entre os EUA e UE, cada um com 11,874 e 11,484 mil milhões de dólares e euros, respectivamente. Com o evoluir dos anos notou-se uma cada vez maior aposta no departamento de I&D, nos três continentes, culminando num valor de 47,051 mil

milhões de dólares para os EUA em 2015, 33,557 mil milhões de euros para a UE, e 14,577 mil milhões de Ienes.

Figura 5 – Investimento na I&D na Europa, EUA e Japão (retirado de (EFPIA, 2017))



Legenda – Na cor azul está representado investimento ao longo do período de 1995-2015 da Europa, a rosa o investimento feito pelos EUA e a verde pelo Japão em milhões da moeda corrente de cada país

De acordo com a Figura 6, percebe-se que em 2015 o valor do mercado farmacêutico europeu foi de 193,742 mil milhões de euros, em que os preços dos medicamentos representam um maior volume são na Alemanha, França, Itália e o Reino Unido. (EFPIA, 2017)

Analisando mais aprofundadamente a Figura 6, que o valor do mercado financeiro é maior na Alemanha, com um valor de 30 milhões de euros, seguido da França, com um valor de cerca de 28 milhões de euros e, com um valor de cerca de 23 milhões de euros, encontram-se a Itália e o Reino Unido, respectivamente.

Por outro lado, existem países em que o mercado financeiro, não tem representatividade tão significativa, como a Letónia, que tem um valor de mercado de 238 milhões de euros, seguido do Chipre com 180 milhões e por fim, Malta com 77 milhões. Isto provavelmente acontece, devido ao facto de nestes países o poder económico não ter tão forte como nos países europeus clássicos associado por ventura, à maior quota de mercado de genéricos, o que dilui o investimento em novas terapêuticas.

EFPIA 2015	€ million		€ million
Austria	3,550	Lithuania	373
Belgium	4,708	Malta	77
Bulgaria	937	Netherlands	4,821
Croatia	659	Norway	1,624
Cyprus	180	Poland	5,587
Czech Rep.	2,290	Portugal	2,933
Denmark	2,306	Romania	2,633
Estonia	265	Russia	13,271
Finland	2,246	Serbia	564
France	27,645	Slovakia	1,184
Germany	30,038	Slovenia	562
Greece	4,058	Spain	15,625
Hungary	2,133	Sweden	3,809
Iceland	108	Switzerland	5,040
Ireland	1,818	Turkey	7,383
Italy	22,703	U.K.	22,375
Latvia	238		
<b>TOTAL</b>			<b>193,742</b>

Figura 6 – Valor do mercado financeiro (PVA) (retirado de EFPIA, 2017)

O registo de uma patente pode ter várias origens nas várias etapas do ciclo do medicamento, desde a descoberta de uma nova substância ativa como a formulação de um profármaco ou um isómero, até abrangendo novas técnicas de fabrico do medicamento ou inclusivamente, a possibilidade de submeter uma patente através do método de novo uso terapêutico (Sb *et al.*, 2014)

Todavia, apesar de existir uma multifactoriedade de patentes passíveis de serem submetidas, segundo Sb *et al.* (2014), as técnicas de fabrico de novos medicamentos estão bastante bem consolidadas e conhecidas e consequentemente, existe uma pequena margem de espaço para a obtenção de uma molécula que se considera ser genuinamente criativo neste campo com a tecnologia disponível. (Gottlieb, 2000; Sb *et al.*, 2014)

De acordo com a Tabela 1 consegue-se perceber que a extinção de patentes relativas a *blockbusters* com término em 2011/12 teve um grande impacto na facturação anual de algumas das maiores empresas farmacêuticas a nível mundial, devido essencialmente à entrada no mercado de genéricos. (Ltd, 2011; Sb *et al.*, 2014)

Segundo *Sb et al (2014)*, medicamentos que tinham um impacto de 15.3 mil milhões de dólares começaram a enfrentar a concorrência dos genéricos a partir de 2011/12

Tabela 1 – Medicamentos cuja patente expirou em 2011/12 (retirado de *Ltd, 2011; Sb et al., 2014*)

Ano	Rank	Medicamento	Empresa	Vendas anuais EUA (\$M)						
				2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
2011	1	<i>Lipitor</i>	Pfizer	5,309	4,528	496	146	73	45	42
	2	<i>Zyprexa</i>	Eli Lilly	2,496	1,949	339	218	188	172	157
	3	<i>Levaquin</i>	Johnson & Johnson	1,312	734	155	62	43	30	17
	4	<i>Concerta</i>	Johnson & Johnson	929	587	306	221	189	150	111
	5	<i>Protonix</i>	Pfizer	690	279	172	96	64	41	17
2012	1	<i>Plavix</i>	Bristol Meyers Squibb	6,154	6,315	3,014	384	125	53	21
	2	<i>Seroquel</i>	AstraZeneca	3,747	3,771	1,669	985	861	792	732
	3	<i>Singulair</i>	MSD	3,224	3,356	2,178	364	125	53	21
	4	<i>Actos</i>	Takeda	3,351	3,275	1.360	582	511	462	413

5	<i>Enbrel</i>	Amge	3,304	3,25	3,21	3,15	3,09	3,02	2,96
n									
6	<i>Lexapro</i>	Forest Labs	2,264	2,122	188	66	50	43	39
7	<i>Diovan</i>	Novartis	2,520	2,093	1,540	394	333	279	246
8	<i>Viagra</i>	Pfizer	992	1,007	328	75	59	54	46
9	<i>Provigil</i>	Cephalon	1,027	916	403	87	38	28	17
10	<i>Geodon</i>	Pfizer	864	907	539	120	35	28	22

Com a entrada dos genéricos no mercado, consegue-se perceber o impacto das vendas que as principais empresas farmacêuticas a nível global irão ter, não só numa redução significativa nas vendas, como também deixarão de ser a principal referência para uma determinada patologia coincidindo com uma redução de quota de mercado. (Tabela 2)(Karet, 2006; Sb *et al.*, 2014)

Alguns exemplos disso, consistem na *Pfizer* e na *Eli Lilly*, líderes do mercado em 2010, com o valor de 53,6 e 20,8 mil milhões de dólares, respectivamente, têm desde esse ano um valor de vendas perdidas de 13,8 e 3,1 mil milhões. Para além disso, a essas empresas incorre um risco antecipado de perderem as patentes de alguns medicamentos no prazo de três anos, traduzindo-se num volume de facturação de 22,7 e 10,6 mil milhões de dólares, que tem como consequência mais significativa a perda de quota de mercado entre 68 e 66%. (Karet, 2006; Sb *et al.*, 2014)



Tabela 2 – Comparação entre as empresas farmacêuticas cuja patente expirou que resultou numa redução de vendas e portfolio em risco perante genéricos (retirado de Karet, 2006; Sb et al., 2014)

Empresas	Líderes de vendas mundiais (2010)	Vendas perdidas com patentes expiradas	Prazo de expiração de patentes em 3 anos	% portfolio em risco em 3 anos
Pfizer	53.6	13.8	22.7	68%
Eli Lilly	20.8	3.1	10.6	66%
Bristol Meyers Squibb	15.6	0.9	8.2	58%
Johnson & Johnson	24.3	6.5	6.3	52%
AstraZeneca	31.7	7.7	8.3	50%
Amgen	14.6	0	7.4	50%
MSD	41.1	10.1	7.4	43%
Sanofis-Aventis	39.9	11.1	4.8	40%
Novartis	45	6.5	11.4	40%
GSK	39.6	10.8	2.4	33%
Abbot Labs	19.4	3.8	1	25%
Roche	36.2	4.5	2.4	19%

Já em relação ao ano 2017, de acordo com *Sagnowsky (2017)*, existe uma previsão sobre a perda de patente de medicamentos das empresas farmacêuticas (Figura 7) De acordo com esta figura, consegue-se ver quais as áreas terapêuticas que os medicamentos correspondem. Assim sendo, a azul-escuro estão representados os medicamentos utilizados na Hipertensão Arterial; a verde estão associados os medicamentos com a doenças endocrinológicas; a amarelo estão associados medicamentos que são primeira-linha para as infecções, enquanto que a vermelho estão representados os medicamentos associados a doenças degenerativas. Por fim, a rosa estão representados os medicamentos associados à dor e a azul correspondem a associações de medicamentos. (Preston, 2017)

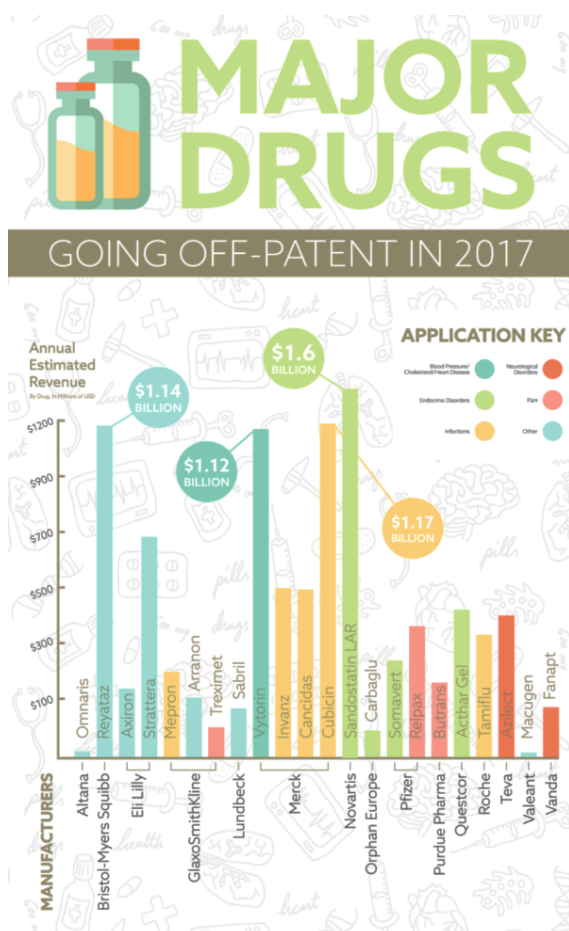


Figura 7– Valores de faturação dos medicamentos das empresas farmacêuticas cuja patente vai expirar em 2017(retirado de Preston, 2017)

Destacam-se a *Pfizer*, *Eli Lilly*, *Takeda*, *Bristol Meyers Squibb*, *Gilead*, que com as vendas dos medicamentos perfizeram um volume de vendas de 10 mil milhões de dólares.(Sagonowsky, 2017)

De acordo com *Saganowsky (2017)*, a exclusividade de mercado não é sempre linear, nem tão pouco se reduz a apenas ao prazo de expiração de patente.

Existem, todavia, outros factores que vão obtendo uma preponderância cada vez maior, como acordos financeiros estabelecidos entre o Titular de AIM (TAIM) e as empresas de genéricos, ou mesmo a litigação de patentes, que vão tornar mais vulneráveis os medicamentos de marca.(Sagonowsky, 2017; Sb *et al.*, 2014)

Como se consegue observar pela Figura 8, com a entrada dos genéricos no mercado, os TAIM perdem até 90% da facturação dos seus medicamentos. (Sagonowsky, 2017)

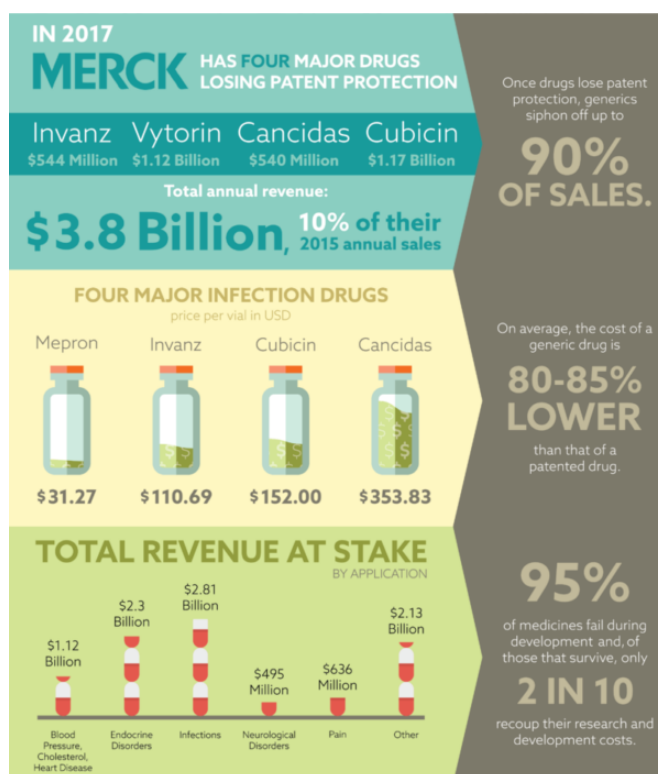


Figura 8 – Volume de facturação perdido com a entrada dos medicamentos genéricos ao mercado (retirado de Sagonowsky, 2017)

De referir que o preço dos biosimilares são 15% mais baratos que os biológicos originais, apesar de ainda constarem num patamar recente do mercado farmacêutico. (Sagonowsky, 2017)

Um dos exemplos mais recentes é o medicamento da Teva, cuja posição no mercado é definida por ser uma empresa fabricante de genéricos, desenvolveu um medicamento inovador, *Copaxone*<sup>®</sup> que tem sido um medicamento crucial para o lucro obtido pela empresa, com valores de facturação de cerca de 3,48 mil milhões de dólares, no último ano. Este medicamento não tem tido sucesso em enfrentar as múltiplas submissões de patentes por parte das empresas dos genéricos no tribunal de patentes, tendo reduzido o seu balanço relativo ao primeiro trimestre anual que retiraria entre 1-1,3 mil milhões de dólares em vendas. (Sagonowsky, 2017)

Figura 9 – Valor do mercado farmacêutico global referentes à venda de medicamentos em 2016 (retirado de EFPIA, 2017)

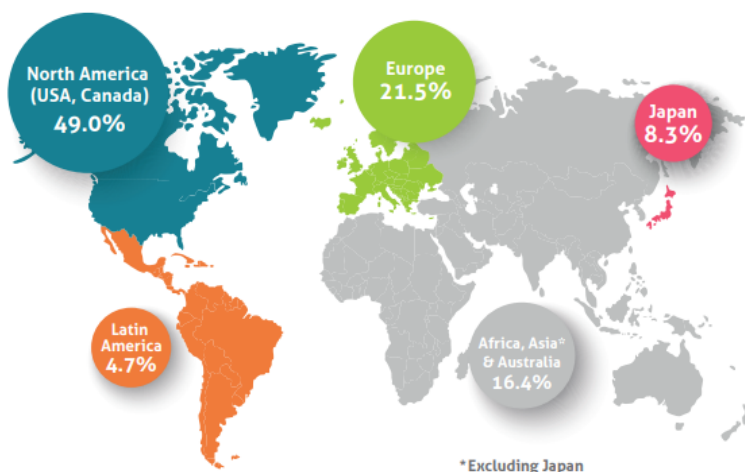


Figura 10 – Valor do mercado farmacêutico global referentes à venda de medicamentos em 2016 (retirado de EFPIA, 2017)

Através da Figura 9, consegue-se perceber a distribuição do mercado financeiro global. Este mercado teve uma representação de vendas anuais em 2016 de 763,101 milhões de euros em PVA. Ao analisar esta figura, analisa-se que o mercado emergente é o mercado sul-americano com 4,7% das vendas anuais, seguido do mercado Japonês com 8,3%, enquanto que o mercado com uma representação mais significativa ao nível global é o mercado norte-americano e canadiano, cujas vendas representam 49% do mercadoglobal.(EFPIA,2017)

Analizando mais ao pormenor o impacto da perda da patente para as marcas, a tabela 3 mostra a correlação entre os medicamentos de referência para algumas das maiores empresas inovadoras, o seu volume de facturação referentes a 2016 e a previsão da expiração da patente.

Tabela 3 – Comparação entre as empresas farmacêuticas cuja patente expirou que resultou numa redução de vendas e portfolio em risco perante genéricos (retirado de Karet, 2006; Sb et al., 2014)

Empresa	Patologia	Vendas anuais 2016 \$	Expiração de patente
<i>Copaxone</i> <sup>®</sup>	Teva Esclerose Múltipla	3.479 mil milhões	Pendente
<i>Cialis</i> <sup>®</sup>	Eli Lilly Disfunção Erétil / Hiperplasia próstata	1.469 mil milhões	21/11/17
<i>Viagra</i> <sup>®</sup>	Pfizer Disfunção Erétil	1,148 mil milhões	11/12/2017
<i>Velcade</i> <sup>®</sup>	Takeda Mieloma múltiplo / Linfoma não Hodgkin	1.13 mil milhões	3/11/2017
<i>Sustiva</i> <sup>®</sup>	Bristol-Meyers Squibb HIV	901 milhões	12/2017
<i>Sandostatina Lar</i> <sup>®</sup>	Novartis Acromegalia	853 milhões	13/01/2018
<i>Norditropin SimpleXx</i> <sup>®</sup>	Novo Nordisk Patologias associadas à Hormona de crescimento	642,5 milhões	26/12/2017
<i>Viread</i> <sup>®</sup>	Gilead Hepatite B / HIV	591 milhões	15/12/2017
<i>Pristiq</i> <sup>®</sup>	Pfizer Depressão Major	578 milhões	03/2017
<i>Strattera</i> <sup>®</sup>	Eli Lilly Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (PHDA)	535 milhões	26/05/2017

### **Copaxone®**

O medicamento desenvolvido pela Teva, teve a sua AIM em 1996.(Sagonowsky, 2017)

A patente que protegia a dosagem de 20 mg do *Copaxone*® expirou em 2015, tendo a Teva optado por transferir todos os seus doentes para a nova dosagem de 40 mg.(Sagonowsky, 2017; Staton, 2016)

Todavia, após o volume de vendas anuais de 3,479 mil milhões de dólares em 2016, o medicamento *Copaxone*® perdeu em tribunal de patentes a sua defesa para as dosagens que vigoram no mercado – de 20 e 40 mg. (Sagonowsky, 2017)

Com a introdução de medicamentos genéricos em 2017, estima-se que a redução de vendas do *Copaxone*® possam ser de 1-1,3 mil milhões de dólares. (Sagonowsky, 2017)

### **Cialis®**

O medicamento da *Eli Lilly*, está em risco não só de ter o maior prejuízo de vendas com a perda da patente, mas também um acentuado decréscimo com a entrada dos merdicamentos genéricos. (Sagonowsky, 2017)

De acordo com as previsões de *Sagonowsky (2017)*, a *Eli Lilly* avalia uma redução de 96% do valor de facuração de 1,45 mil milhões de dólares em 2016 para 55 milhões em 2017.

Tendo por base Sagonowsky, uma das estratégias para tentar estender a patente do *Cialis*® foi a obtenção de exclusividade de mercado para o tratamento pediátrico.

Para além disso, tendo em vista, a inevitabilidade da perda de patente e com diluição da quota de mercado com a entrada de genéricos, existe ainda a possibilidade da reclassificação para MNSRM e dessa forma, conseguir reter algum lucro que dessas vendas advêm.(Sagonowsky, 2017)

### **Viagra®**

A Pfizer introduziu no mercado o *Viagra*® em 1998 e tem conseguido usufruir das suas vendas desde então devido essencialmente aos seus métodos de proteção de patente de formulação em mercados internacionais.(Sagonowsky, 2017)

Nos Estados Unidos, a *Pfizer* conseguiu inclusivamente prorrogar a patente até 2019, por ter conseguido defender a sua patente relativa ao método de fabrico. (Sagonowsky, 2017)

Uma das estratégias utilizada pela empresa norte-americana, foi entrar em acordo com duas empresas de genéricos – Teva e Mylan – com objectivo de acautelar a perda de patente do *Viagra*®, ficando com direito a *royalties*.(Sagonowsky, 2017)

Em relação à demonstração de resultados operacionais, a previsão é de uma redução de 359 milhões de dólares em 2018 e mais 188 milhões em 2022. Perfazendo uma quebra de vendas 1.1 mil milhões. (Sagonowsky, 2017)

### **Velcade®**

Apesar da empresa farmacêutica ter tentado obter uma extensão da patente até 2022, foi invalidada por parte do tribunal de patentes, tendo ficado em aberto a possibilidade da entrada dos genéricos no mercado.(Sagonowsky, 2017)

Considerando *Sagonowsky (2017)*, uma das estratégias por parte da empresa farmacêutica *Takeda*, foi inclusivamente tentar a introdução no mercado de um genérico, com o objectivo de minimizar os prejuízos.

No que à demonstração de resultados diz respeito, *Sagonowsky (2017)* refere uma redução de facturação no valor de 1 bilião de dólares até 2022 com a concorrência dos genéricos.

Entretanto, uma das medidas adoptadas pela empresa *Takeda*, foi antecipar a entrada no mercado de um novo medicamento patenteado, *Ninlaro*®, de forma a tentar colmatar a patente expirada com o *Velcade*® (Sagonowsky, 2017)

### **Sustiva®**

De acordo com *Sagonowsky (2017)*, o medicamento *Sustiva*®, cuja patente de síntese para o *Efavirenz* expirou em 2013, e a sua patente por método de uso para doentes com HIV, terminou em setembro de 2014.

Entretanto, a empresa *Bristol-Meyers Squibb*, estendeu a exclusividade de mercado do medicamento *Sustiva*<sup>®</sup> para uso exclusivo pediátrico, que terminará em dezembro de 2017.(Sagonowsky, 2017)

### **Norditropin SimpleXx<sup>®</sup>**

Em relação ao medicamento *Norditropin SimpleXx*<sup>®</sup>, apesar da patente terminar em 2017, a empresa dinamarquesa *Novo Nordisk* obtém uma patente relativa à caneta para a administração da hormona de crescimento, adiando consequentemente, a introdução do genérico no mercado. (Sagonowsky, 2017)

### **Viread<sup>®</sup>**

No que diz respeito ao *Viread*<sup>®</sup>, a empresa Eli Lilly obteve a patente para o medicamento para o Hepatite B e HIV em 2001.(Sagonowsky, 2017)

Com a patente a expirar em dezembro de 2017, existiram várias modificações à substância activa original, relativas à síntese do medicamento, como tentativa de prolongar o tempo de exclusividade de mercado. (Sagonowsky, 2017)

De salientar ainda que com acordo previamente formulado com a Teva para o lançamento do respectivo genérico, que este estender-se-á para os medicamentos *Truvada*<sup>®</sup> e *Atripla*<sup>®</sup>(Sagonowsky, 2017)

### **Pristiq<sup>®</sup>**

O medicamento da Pfizer, *Pristiq*<sup>®</sup>, chegou ao mercado em 2008, com uma estratégia de substituir o seu antecessor, *Effexor*<sup>®</sup>, que estava a atingir o limite de validade da patente, com uma alteração da substância activa. (Sagonowsky, 2017)

De acordo com *Sagonowsky (2017)*, depois de um pico de vendas do valor de 737 milhões de dólares em 2014, o medicamento *Pristiq*<sup>®</sup> enfrenta agora a concorrência dos mercados genéricos a partir de março, com uma perda de facturação que pode ascender os 90%. (OPTUMRx, 2017; Sagonowsky, 2017)



## **Strattera®**

No que ao medicamento Strattera® concerne, atingiu um valor de vendas no valor de 535 milhões de dólares em 2016, mas tendo por base Sagonowsky, mas com a patente a expirar em maio, a empresa Eli Lilly previu uma redução de 300 milhões em 2017.

## **Capítulo 2**

### **2.1 – Patentes como fonte de inovação**

A Inovação farmacêutica assenta na sua generalidade no conhecimento progressivo que se obteve de descobertas anteriores bem como de técnicas existentes (Correa, 2004; Long, 2000; Merges & Nelson, 1994) e engloba uma grande variedade de aperfeiçoamentos e alterações de pequenas dimensões a substâncias químicas já existentes e, sobretudo, a identificação de novas utilidades em produtos já conhecidos. (Casadio Tarabusi & Vickery, 1998; Correa, 2004)

Mais concretamente, na Europa, *O First Action Plan For Innovation In Europe*, foi um documento vanguardista que definiu as bases estratégicas de inovação para a UE. (CE, 1996) Dentro deste documento abrangente, as políticas mais relevantes ao Sistema de Patentes, salientam-se:

- A harmonização do sistema de patentes;
- A facilitação da criação de empresas
- A criação de incentivos legais à I&D

Desde muito cedo na Indústria Farmacêutica que a principal fonte de inovação está directamente relacionada com o sistema de patentes. (Kesselheim, 2007; Wesley M. Cohen, Richard R. Nelson, 2000)

No que diz respeito à harmonização do sistema de patentes, criou-se o conceito de Patente comunitária que tem como objetivo simplificar os procedimentos legislativos de proteção de direitos. (CE, 1996)

De forma a facilitar o aparecimento de *start up*'s, procedeu-se à uniformização de formalidades nacionais, contribuindo para um maior empreendedorismo. Com o

objetivo de tornar apelativo e favorável o mercado inovador, foram tomadas iniciativas que culminariam com a criação de incentivos legais. (CE, 1996)

Enquanto que no passado, as empresas farmacêuticas eram encorajadas a desenvolver NME's através de obstáculos legais facilmente por litigação, atualmente a inovação na Indústria Farmacêutica tem-se tornado uma premissa cada vez mais importante uma vez, devido a uma redução significativa no investimento público no que ao *I&D* diz respeito. (Correa, 2004; Jaffe & Lerner, 2006; Kesselheim, 2007)

Existem políticas de promoção de inovação que têm como objectivo identificar os principais motores de inovação para se destacarem dos concorrentes e de forma a obter uma vantagem competitiva no mercado. (Cowan & van de Paal, 2000) No meio das políticas existentes que vigoram no mercado, condições como incentivos fiscais, financiamento, livre concorrência ou extensão da exclusividade de mercado e as leis de mercado, são as mais apelativas para a Indústria Farmacêutica. (Cowan & van de Paal, 2000)

No âmbito da criação de um mercado mais favorável à inovação, existem recomendações em áreas cruciais como: Harmonização da regulamentação; elevar os padrões de uso; aumentar a exigência através da obtenção pública; estabelecer um regime intelectual competitivo; promover uma cultura de inovação. (Independente & Peritos, 2006; Neves, 2008)

No processo de procura novas soluções técnicas, isto é, o desenvolvimento de novas moléculas pela Investigação e Desenvolvimento (*I&D*), estão elencadas ferramentas indispensáveis como **conhecimento, formação, e especialização técnica** inerentes aos intervenientes do processo inovador mas também a **agilização de recursos** (materiais e humanos) (Cowan & van de Paal, 2000; Neves, 2008)

No que diz respeito ao conhecimento, ferramenta crítica no desenvolvimento de novas moléculas, concerne-se essencialmente na educação e quer pela promoção do conhecimento como na sua disseminação. Para além dos recursos inerentes ao desenvolvimento de novas moléculas, os direitos de Propriedade Industrial e as

patentes são recompensas na forma de proteção em produtos de aplicação industrial. (Cowan & van de Paal, 2000; Neves, 2008)

A grande dualidade no que diz respeito à inovação, prende-se com a litigação cada vez mais evidente desde o ano de 2004.(Glass, 2004) A incerteza associada ao tempo de exclusividade de mercado dos medicamentos de referência e os consequentes custos inerentes aos processos de litigação, tornam a inovação numa consequência.(H. Grabowski *et al.*, 2015)

A mais visível consequência da litigação, cinge-se com o facto das grandes empresas farmacêuticas terem (ou não) um grande incentivo para melhorar o composto original. (Glass, 2004) Ou seja, dado que um dos fundamentos da litigação tem a ver essencialmente com a patente (primária ou secundária), *Glass (2004)* refere que poderá não haver grande incentivo para as empresas desenvolverem mais estudos para uma determinada indicação, se a patente for invalidada. (Glass, 2004)por outro lado, existe interesse por parte das marcas em obter nova patente para uma indicação. Se considerarmos o caso do medicamento *Viagra*<sup>®</sup>, cuja patente foi obtida para disfunção erétil, mais tarde foi submetida uma nova patente para a hipertensão pulmonar, que aliás, era a indicação terapêutica inicial para o qual o medicamento estava a ser testado.

Esta alegação pode ser infundada, e um dos argumentos dos genéricos referem-se é que estas indicações já eram conhecidas na fase dos ensaios clínicos e por conseguinte, não existe razão para se obter uma nova patente. (Glass, 2004)

De acordo com a Figura 11, consegue-se perceber os diferentes indicadores responsáveis pela inovação na UE e de que forma houve uma alteração entre 2010 e 2016. (European Commission, 2017). Desta forma, consegue-se perceber que houve um aumento significativo de 54% nos Sistemas de Investigação atractivos, nomeadamente através de co-publicações internacionais.(European Commission, 2017)

Figura 11, consegue-se analisar que no indicador finanças, houve uma diminuição no decorrer destes 6 anos (98), enquanto que o número de patentes aumentou (110) . Esta relação mostra que os custos associados ao I&D tem subido, conforme mostra a Figura 3, e que as empresas têm optado por estratégias menos onerosas,

como a submissão de patentes secundárias, de forma a tentar maximizar o tempo de vida útil do medicamento.

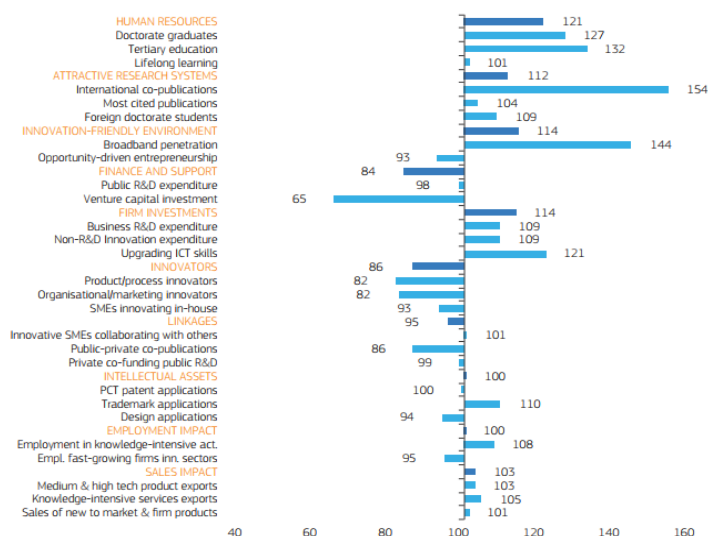


Figura 11 – Alterações nos indicadores e a sua expressividade entre 2010 e 2016 (retirado de CE, 2017)

No que diz respeito à Figura 12 e Figura 13, analisam a performance dos países europeus no que diz respeito ao indicador de inovação e à sua evolução no período correspondido entre 2010-2016. Este indicador, que engloba todas as inovações que dizem respeito aos SME, desde processos inovadores ao redor da substância activa, nomeadamente PIPES, e do *marketing* e vendas relacionadas com as patentes associadas.(European Commission, 2017)

Dessa forma, a Figura 12 representa, os indicadores relativos ao panorama, tendo de um lado, a Suíça, Irlanda e a Bélgica como líderes da inovação, com 163,147 e 140 processos relativos a SME, respectivamente. Enquanto que do outro lado, existem a Roménia, a Polónia e a Bulgária, com 0,2 e 12 processos inovadores respectivamente, que estão bastante abaixo do panorama inovador europeu.

Analisando Portugal, observa-se que está acima dos indicadores da média europeia, possuindo valores de cerca de 100 processos inovadores à data de 2010, quando a média europava constava nos 86 processos por ano.

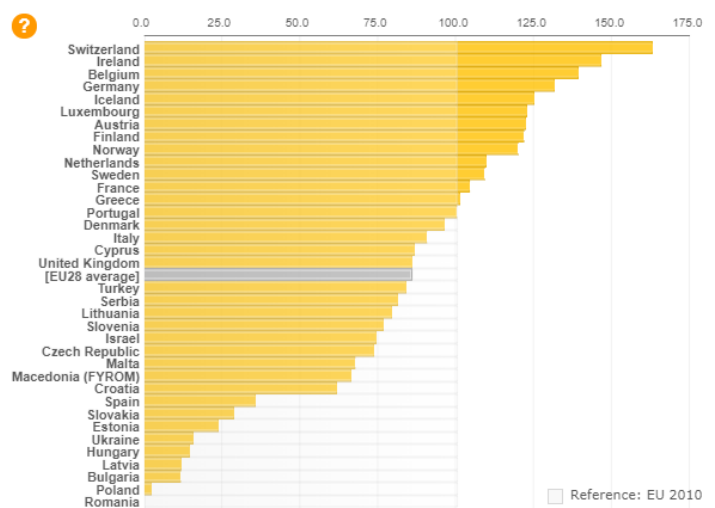


Figura 12 – Performance de países europeus referentes ao indicador de Inovação (2.2.3)(retiradodeEuropeanCommission,2017)

Em relação à Figura 13 consegue-se observar qual a progressão da performance dos indicadores de inovação que englobam os processos inovadores SME's desde 2010 até 2016.

Analisando esta figura com mais cuidado, verifica-se que dos líderes de inovação em 2010, a Suíça apresentou uma progressão bastante significativa nos últimos seis anos, apresentando um crescimento de 13% em relação a 2010. No que diz respeito à Irlanda e Bélgica, também tiveram uma progressão positiva nos últimos seis anos, apesar de apresentarem números mais modestos. (8% e 6%, respectivamente)

Os países que apresentaram maior número de processos relacionados com o SME foram a Noruega, Lituânia e a Sérvia, tendo apresentado um total de processos de 47%, 36% e 34%, respectivamente, nos últimos seis anos. Por outro lado, os países que menos processos tiveram no mesmo período foram a Estónia com menos 87% dos processos que estava envolvida; Chipre com um decréscimo de cerca de 50% e a Alemanha, com uma redução de 44% dos processos no mesmo período.

Neste período, Portugal teve uma redução no crescimento neste indicador, apresentando uma diminuição de 27 processos, reforçando a tendência da média europeia que se encontra numa redução de 14 processos

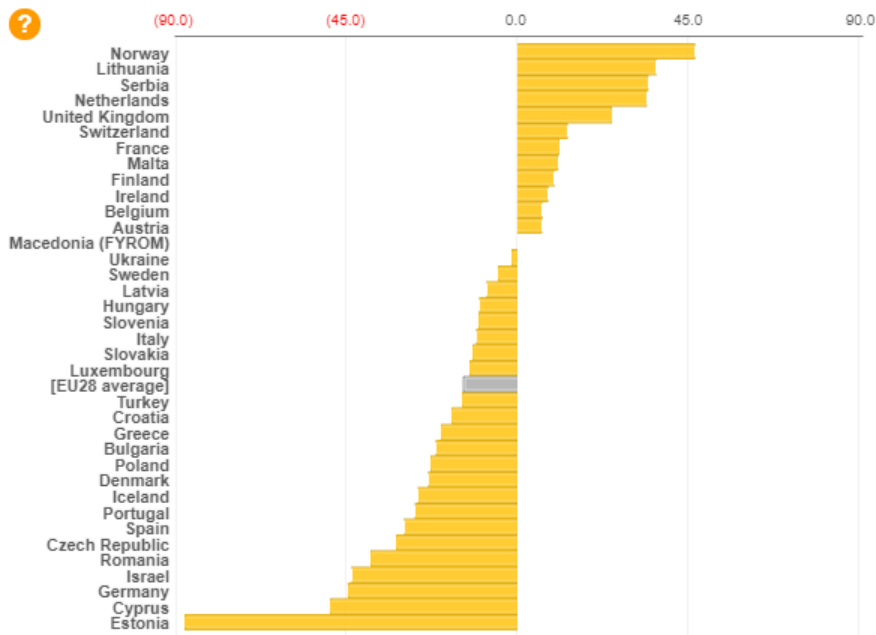


Figura 13 – Alterações da performance em países europeus referentes à inovação em 2016 (retirado de European Commission, 2017)

Em relação à Figura 14 e Figura 15 retratam a performance dos países europeus no que ao indicador referente à partilha diz respeito e à evolução no período correspondido entre 2010 – 2016. O indicador de Partilhas engloba todo o investimento feito público-privado, as publicações público-privadas assim como a colaboração do Estado em processos inovadores relacionados com as SME.

Desta forma, analisando a Figura 14, consegue-se observar que os países que apresentam maior indicador nesta categoria são a Bélgica, Holanda e Suíça, com 170, 157 e 155 processos, respectivamente, estando significativamente acima de média europeia, que se situa nos 95 processos em 2010. Por outro lado, os países que menos abaixo da média estão, são os países a Ucrânia, Bulgária e a Malta, com 5, 18 e 19 processos, respectivamente, neste mesmo período.

Relativamente a Portugal, os indicadores de Partilhas encontram-se bastante abaixo da média europeia, com 38 processos no período de 2010 a 2016, comparativamente com os 95 processos referentes à média no panorama europeu.

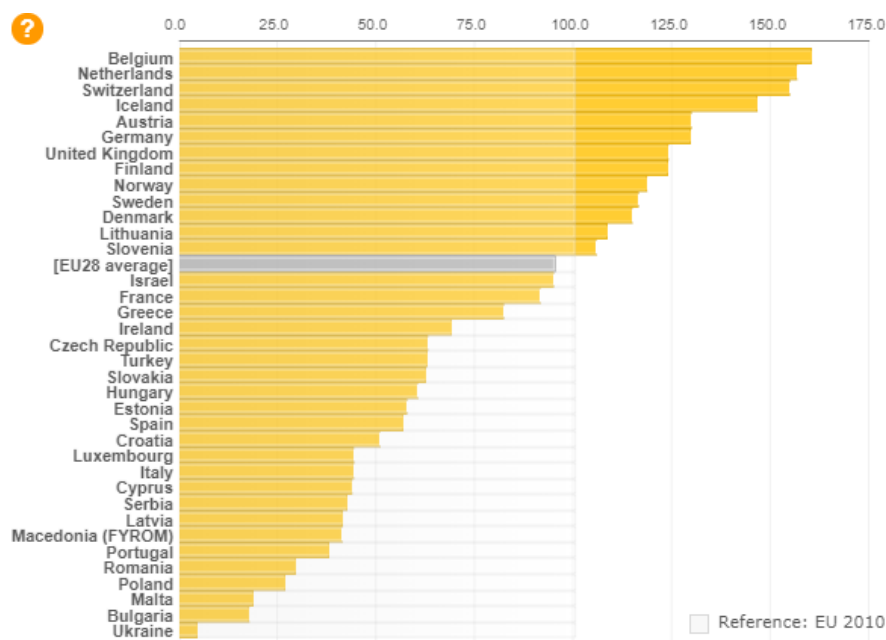


Figura 14 – Performance dos países europeus referentes às Partilhas em 2010 (retirado de European Commission, 2017a)

Analisando a Figura 15, consegue-se avaliar a progressão dos países europeus referentes ao indicador de Partilhas, desde o período de 2010 a 2016.

Atendendo a esta figura, percebe-se que o país que a maioria dos países decresceu neste indicador nos últimos seis anos, em que a média europeia foi negativa, significando que houve uma redução de cerca de 5 processos e que apenas uma minoria teve um crescimento (9). O país que apresentou maior progressão foi a Suíça, com um aumento bastante significativo de 31 processos em relação à média europeia. O país que menos progressão apresentou no período decorrente entre 2010 e 2016 foi a Estónia em que houve uma diminuição de 51 processos.

Relativamente a Portugal, também apresentou uma redução de processos nesse indicador (18), reforçando a média do panorama europeu (5 processos)

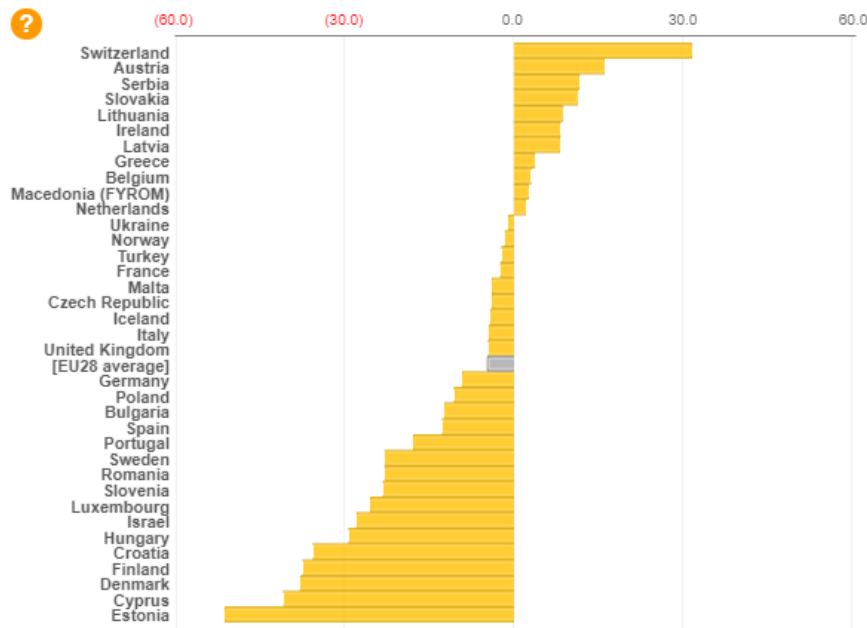


Figura 15 – Alterações da performance de países europeus referentes às Partilhas em 2016 (retirado de (EuropeanCommission,2017a))

Finalmente, em relação à Figura 16 e Figura 17, consegue-se estabelecer a mesma análise comparativa que foi nos dois últimos indicadores, só que em relação ao Património intelectual, sendo que a Figura 16 retrata a performance europeia relativa ao ano de 2010 e a Figura 17 analisa a progressão deste indicador no período entre 2010 e 2016.

O indicador de Património intelectual refere-se a todas a patentes submetidas, juntamente com as submissões de marcas registadas. As patentes submetidas vão desde as patentes submetidas relacionadas directamente com a substância activa (AI), também designadas por patentes primárias, até às patentes que dizem não dizem respeito directamente à AI, e que se tratam de processos inovadores (PIPES)

Neste contexto, os países detentores de um maior património intelectual são Luxemburgo, Malta e Suíça, com 167,162 e151, respectivamente., estando claramente acima da média europeia, que se encontra nos 100 processos anuais em 2010.

Por outro lado, o património intelectual é mais restrito em países como a Macedónia, Turquia e Sérvia, apresentando 14, 21 e23 processos, respectivamente, estando bastante abaixo da média do panorama europeu.

No que a Portugal diz respeito, encontra-se ligeiramente abaixo da média europeia com um património intelectual de cerca de 76 processos.



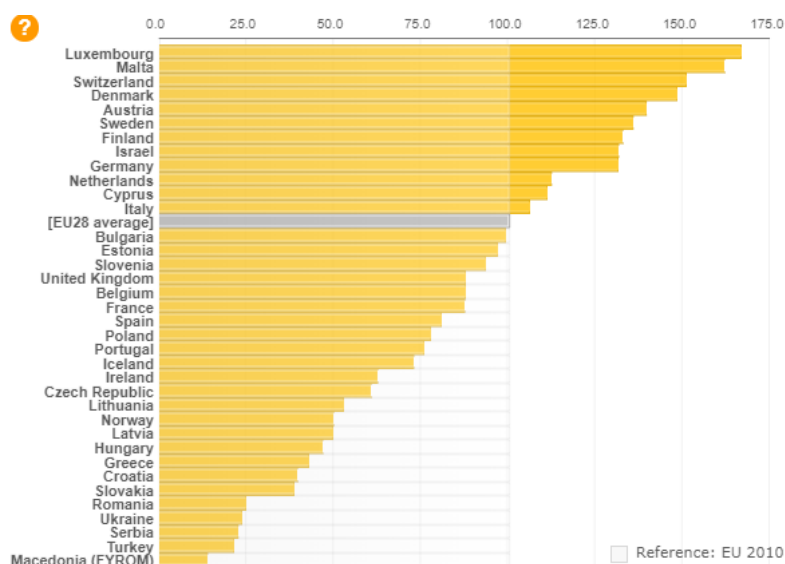


Figura 16– Performance dos países europeus referentes ao património intelectual em 2010 (retirado de(EuropeanCommission,2017))

Analisando a Figura 17, consegue-se perceber a progressão dos países europeus no que ao património intelectual diz respeito no período decorrente entre 2010 a 2016. Desta forma, o património intelectual dos países europeus aumentou para a maioria dos países europeu, apesar da média europeia ter sido nula, i.e, não houve alteração relativa ao período de 2010.

O país que teve maior crescimento relativamente ao seu património intelectual foi a Malta, que apresentou um aumento de 84 processos relativamente a 2010, seguido da Bulgária e do Chipre com cerca de 49 e 40 processos, relativamente.

O país cujo desinvestimento foi maior, foi a Letónia, com uma quebra de 16 processos, seguido da Alemanha e Suíça, com uma redução de 14 e 12 processos, relativamente a 2010.

No que a Portugal diz respeito, houve um aumento da submissão de patentes neste período, verificando-se um aumento de processos (7), acompanhando o crescimento verificado pela maioria dos países europeus.

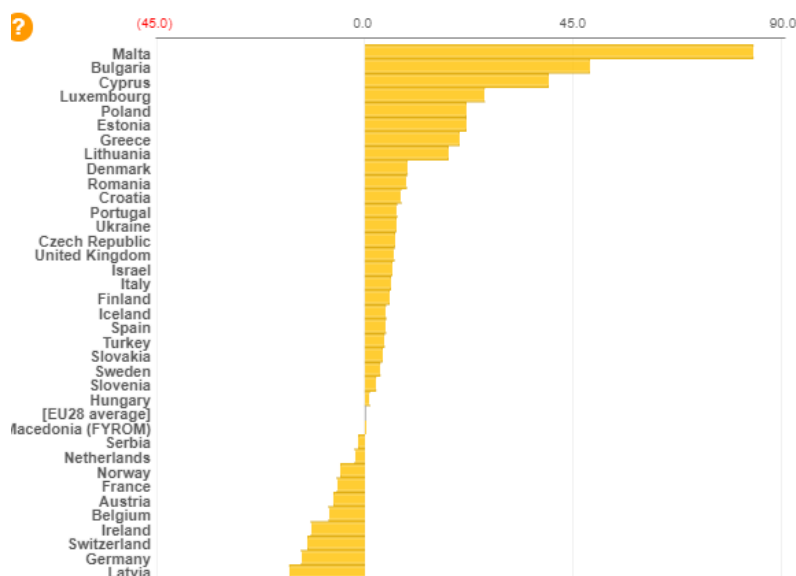


Figura 17 – Alterações da performance em países europeus referentes ao património intelectual em 2016 (retiradodeEuropeanCommission,2017)

Tendo por base *Correa (2004)*, o número de patentes que, anualmente, têm sido obtidos ou concedidos, dizem respeito a inovações que se centram em processos galénicos ou litigação do que mais propriamente em protecção de uma substância ativa nova ou recém-descobertos. (*Correa, 2004*) Esta nova forma de patenteamento tem levantado algumas preocupações tendo em conta que pode conduzir a restringimentos em relação à partilha do conhecimento e de novas bases científicas (*Correa, 2004; Sachs, 2001*)

De acordo com *Correa (2004)*, a inovação incremental é muitas vezes motivada pelo objetivo das empresas usufruírem dos benefícios comerciais do produto, coincidindo com o fim do período da exclusividade de mercado, com o objetivo de o prolongar, (*Casadio Tarabusi & Vickery, 1998; Correa, 2004*)

A inovação para formulação de novos fármacos tem-se distanciado dos modelos tradicionais cuja descoberta de novas moléculas e aperfeiçoamentos associados estavam na vanguarda da *I&D* e, progressivamente, caminhando em direção a modelos cujo ênfase está na exploração de técnicas já existentes. (*Correa, 2004*)

Tendo por base *Casadio Tarabusi & Vickery, (1998)*, a maioria das novas moléculas não estão englobadas num processo terapêutico inovador propriamente dito, mas sim substâncias consideradas “*me too*”, isto é, são substâncias

semelhantes às originais desenvolvidas com sucesso por empresas farmacêuticas rivais.(Casadio Tarabusi & Vickery, 1998; Correa, 2004)

## 2.2 – Enquadramento das empresas farmacêuticas neste paradigma

A empresa patenteadora conserva todos os direitos relativamente ao produto e, por conseguinte, tem o direito de poder excluir os demais no que à manufatura, utilização, distribuição e até à venda do produto diz respeito, por um período de vinte anos, a contar do momento em que é entregue a documentação correspondente da patente.(Lehman, 2003)

O proprietário da patente tem o direito de conseguir excluir os demais de fabricar, distribuir ou vender o seu produto durante um período de 20 anos a contar desde o momento do registo para a criação da patente. (Sb *et al.*, 2014)

Os produtos farmacêuticos decorrem num longo período de *I&D* até chegarem ao mercado e consequente uso humano. (Lehman, 2003; Sb *et al.*, 2014) Isto é demonstrado pela Figura 18, em que o tempo necessário para o desenvolvimento de uma nova dosagem em que está clinicamente comprovada a sua eficácia e segurança, desde a sua concepção até à sua aprovação são cerca de 10-15 anos.(Bhattacharya & Saha, 2011; Sb *et al.*, 2014)

Como consequência, uma grande porção do período da patente não é usufruído pela empresa farmacêutica antes do produto ter conseguido entrar inclusivamente no mercado. (Lehman, 2003; Sb *et al.*, 2014)

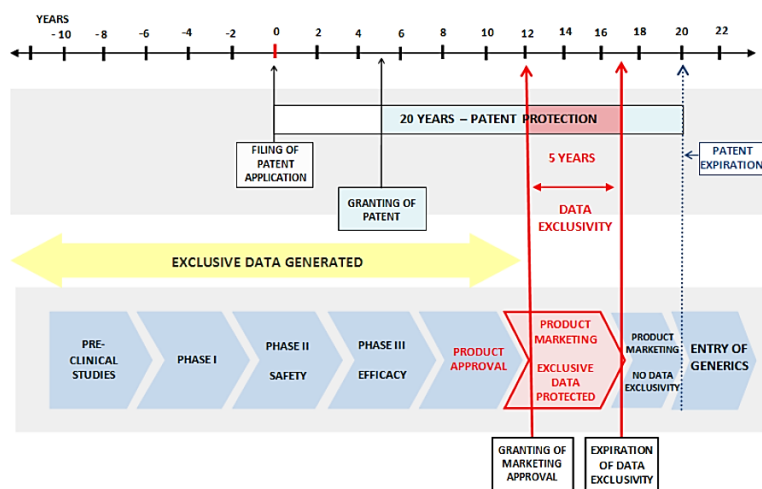


Figura 18 – Tempo de exclusividade efectiva das patentes(retirado Lehman, 2003; Sb *et al.*, 2014)

A pouca rentabilidade do tempo de vida útil associado ao preço médio para o desenvolvimento de um novo medicamento que é de 800 milhões de dólares, reforçam que as estratégias de extensão da exclusividade de mercado adoptadas pelas marcas são vitais para a sua revitalização e boa saúde financeira.(Lehman, 2003; Sb *et al.*, 2014)

### **Capítulo 3.**

#### **3.1 – Panorama da Indústria Farmacêutica Portuguesa**

Portugal é considerado perante a UE como um inovador moderado. Isto significa que tem como mais-valias os sectores ambientais, Recursos Humanos e o departamento de I&D e como desvantagens o impacto das vendas, partilhas e emprego. Tem-se notado uma diferença decrescente no que à inovação diz respeito, no sentido em que houve uma diminuição de 2,4% em relação aos resultados obtidos perante a UE28 em 2010. (European Commission, 2017)

Através da Figura 19, consegue-se analisar através das cores, algumas diferenças estruturais. Assim sendo no que diz respeito à inovação, Portugal encontra-se com um maior número de moléculas semelhantes aos originais (SME) do que à UE, estando acima de 120% (verde-escuro); no que diz respeito ao investimento no sector de I&D, os indicadores estão ligeiramente abaixo, situando-se entre 50-90% da UE (amarelo); e no à submissão de patentes e propriedade intelectual concerne, Portugal encontra-se bastante abaixo dos indicadores referentes à UE, encontrando-se abaixo dos 50% de submissões (laranja). (European Commission, 2017)

No período compreendido entre 2010 e 2016, consegue-se perceber quais as estratégias adoptadas por Portugal. Neste sentido, consegue-se que os indicadores que dizem respeito à submissão de patentes, aumentaram (estando representadas a verde claro) juntamente com os indicadores de partilhas, em que as co-publicações são uma ferramenta importante no que diz respeito ao conhecimento para constituir novas NME's. Por outro lado, percebe-se que os indicadores relativos ao financiamento público-privado sofreram uma redução.

Portugal	Performance relative to EU 2010 in		Change 2010-2016
	2010	2016	
SUMMARY INNOVATION INDEX	85.4	83.0	-2.4
Human resources	107.5	111.6	+9.0
New doctorate graduates	100.0	100.0	-69.0
Population with tertiary education	48.2	111.2	62.5
Lifelong learning	108.4	88.4	-20.0
Attractive research systems	80.7	112.4	31.7
International scientific co-publications	105.3	93.0	138.6
Most cited publications	84.8	85.5	0.8
Foreign doctorate students	51.6	90.0	38.4
Innovation-friendly environment	103.3	103.3	50.3
Broadband penetration	100.0	100.0	133.3
Opportunity-driven entrepreneurship	74.2	66.0	-8.2
Finance and support	84.1	81.7	-2.4
R&D expenditure in the public sector	92.9	89.3	+3.6
Venture capital expenditures	73.1	72.0	-1.0
Firm investments	94.9	88.6	+6.3
R&D expenditure in the business sector	62.2	49.3	+12.9
Non-R&D innovation expenditures	95.6	90.0	+5.6
Enterprises providing ICT training	100.0	100.0	0.0
Innovators	100.0	100.2	-26.9
SMEs product/process innovations	100.0	100.0	-24.3
SMEs marketing/organizational innovations	113.5	92.6	+21.0
SMEs innovating in-house	114.4	78.8	+35.6
Linkages	55.8	38.8	+17.8
Innovative SMEs collaborating with others	100.0	65.7	-55.7
Public-private co-publications	45.0	34.9	+10.1
Private co-funding of public R&D exp.	11.4	18.1	6.7
Intellectual assets	69.0	75.9	6.9
PCT patent applications	41.2	43.4	2.3
Trademark applications	76.2	105.1	28.8
Design applications	100.9	97.2	+3.7
Employment impacts	50.7	69.4	18.7
Employment in knowledge-intensive activities	43.6	66.7	23.1
Employment fast-growing enterprises	55.9	71.4	15.5
Sales impacts	72.1	45.5	+26.6
Medium and high tech product exports	49.7	49.2	+0.5
Knowledge-intensive services exports	51.9	54.1	2.2
Sales of new-to-market/firm innovations	100.0	50.9	+91.9

Figura 19– Alterações da Performance de Portugal referente aos indicadores de inovação entre 2010-2016 (dados retirados de European Commission, 2017b)

A Figura 20, retrata os principais indicadores que dizem respeito à inovação e relacionam-nos com os da UE28. Representado pela cor amarela está Portugal, em que se consegue perceber que os indicadores estão geralmente abaixo comparativamente à UE.

Analisando os indicadores que dizem respeito à submissão de patentes e desenvolvimento de novas moléculas (capítulo 3), verifica-se que a discrepância maior concerne a submissão de patentes em relação à UE, sendo marcadamente menor (3.3.1). Todavia consegue-se notar nesse mesmo capítulo que existe uma maior produção de Portugal de SME's, ou seja, produtos que são semelhantes aos originais, mas que foram desenvolvidos por meio de uma nova formulação, dosagem ou método de fabrico (3.11 - 3.1.3)

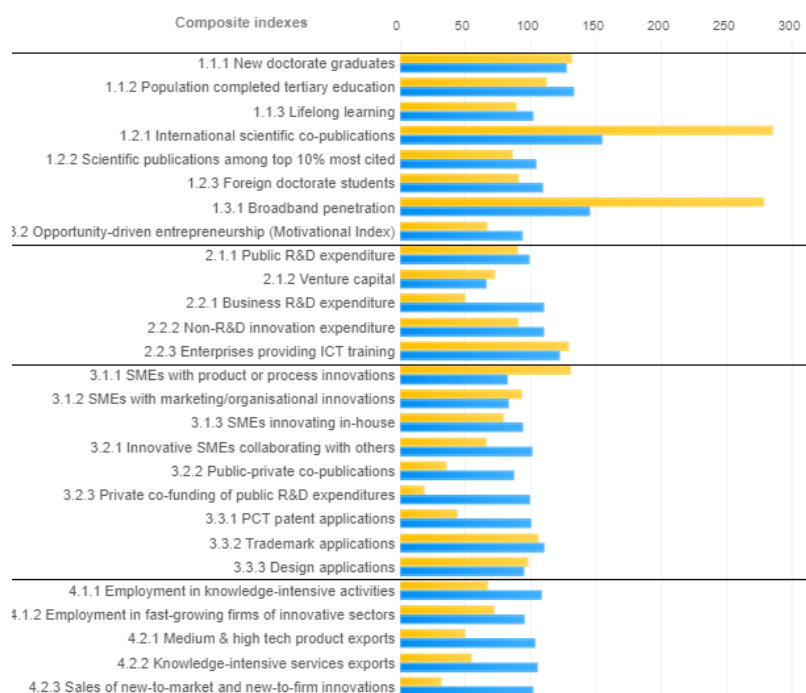


Figura 20- Indicadores de performance de Portugal referente à UE28 em 2010 (retirado de European Commission, 2017a)

### 3.2 – Patentes na Indústria Farmacêutica Portuguesa

Na Figura 21 e na Figura 22 consegue-se analisar a comparação da diferença entre os indicadores de Portugal e a UE em 2010 e a diferença dos indicadores em Portugal entre 2010 e 2016.

Através da análise da Figura 21, consegue-se perceber a grande discrepância que existe entre Portugal e a UE, especialmente no que diz respeito aos indicadores referentes à inovação, que indicam o número de SME envolvidas por um processo inovador é superior ao produzido pela UE, enquanto que por outro lado, a submissão de patentes, e a colaborações para obter financiamento público-privado estão bastante desenquadradas com o restante panorama europeu.

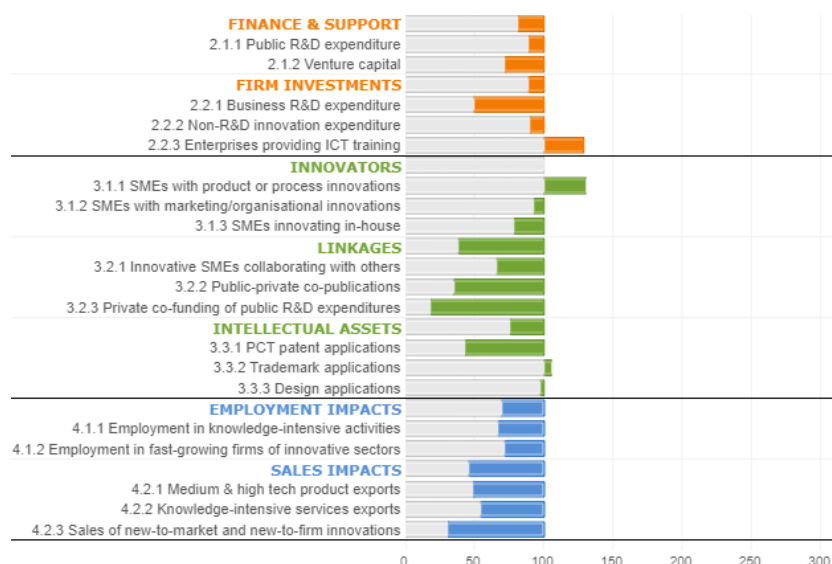


Figura 21 – Diferença dos indicadores de inovação em Portugal e na UE em 2010 (retirado de European Commission, 2017a)

Pela Figura 22, consegue-se perceber qual tem sido a diferença nestes indicadores entre 2010 e 2016. Analisando esta figura, percebe-se que o número de processos inovadores de moléculas semelhantes tem decrescido nestes últimos seis anos (3.1.1), porém quer as colaborações público-privadas (3.2.3), de forma a obter financiamento e sobretudo a submissão de patentes, tem aumentado (3.3.1), de forma a se aproximarem dos indicadores europeus.

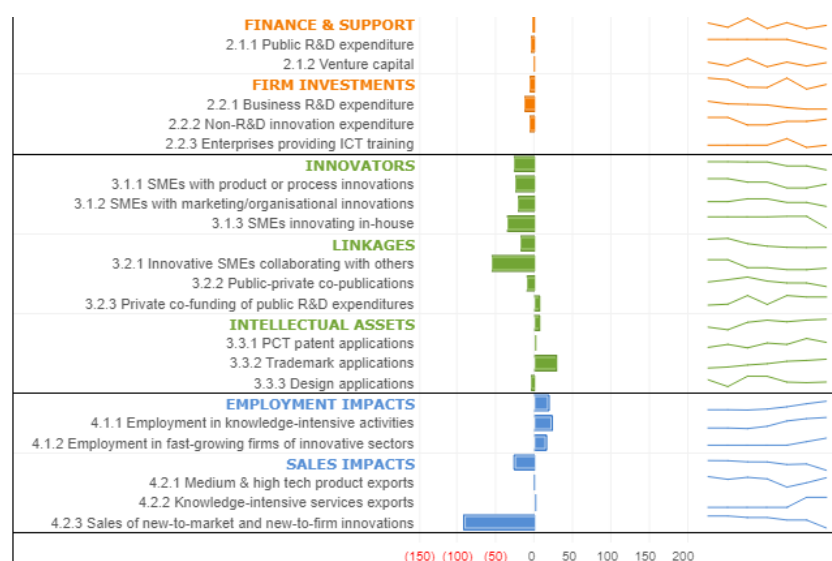


Figura 22- Alterações ao percurso dos indicadores de Portugal entre 2010 e 2016 (retirado de European Commission, 2017a)

Como já foi referido anteriormente, Portugal tem tido uma tendência para acompanhar o número de submissões de patentes que tem definido a Indústria Farmacêutica. Mais concretamente, a Figura 23, mostra o número de patentes submetidos por Tecnologia, em que tanto nos produtos farmacêuticos como os biológicos se tem notado um crescimento.

Nestes dois últimos anos consegue-se ver que as patentes onde os medicamentos possam ser enquadrados são na categoria farmacêutica, biotecnologia, Química Orgânica, e em que nas quais o número de patentes submetidas, aumentaram com uma expressividade, 33,3%, 350% e 12,5%, respectivamente.

TECHNOLOGY FIELD	2015	2016	2016/2015
Furniture, games	9	12	33,3%
Pharmaceuticals	9	12	33,3%
Measurement	8	10	25,0%
Civil engineering	9	10	11,1%
Handling	0	9	-
Organic fine chemistry	2	9	350,0%
Biotechnology	8	9	12,5%
Transport	2	8	300,0%
Other consumer goods	4	8	100,0%
Electrical machinery, apparatus, energy	2	7	250,0%
Computer technology	7	7	0,0%
Chemical engineering	4	6	50,0%
Digital communication	5	6	20,0%
Medical technology	17	6	-64,7%
Control	5	4	-20,0%
Sub-total	91	123	35,2%
All fields	141	153	8,5%

Figura 23 – Top 15 campos de tecnologia em que foram submetidas mais patentes (retirado de Office, 2016)

Adicionalmente, consegue-se perceber pela figura 23, que o número de patentes submetidas pelas empresas referentes à Indústria farmacêutica, têm aumentado com o decorrer dos últimos 5 anos, acompanhando, mais uma vez, a tendência de Portugal e da UE, em aumentar o número de litigações ao redor das patentes secundárias como estratégia de inovação no mercado.

Desta forma, ao analisar a figura 23 com mais cuidado, consegue-se depreender que o líder de submissão de patentes, no mercado farmacêutico português em 2016, foi a *Bial*, reforçando a sua liderança nos últimos anos, tendo atingido o máximo de patentes submetidas tanto em 2015 como em 2016 de 52 patentes. Em segundo a *Hovione*, cuja aposta na inovação, tem-se verificado em resultados, nomeadamente no aumento de número de patentes, que culminou em 40 em 2016. E em terceiro lugar, a *TechnoPhage*,



que tem acompanhado no a tendência do mercado em aumentar a submissão do número de patentes, atingindo 16 submissões referentes ao ano passado.

REQUERENTE		2012	2013	2014	2015	2016	TOTAL 2012/2016
1º	BIAL	36	33	28	52	52	201
2º	HOVIONE	19	28	26	23	40	136
3º	NOVADELTA	9	4	19	24	31	87
4º	BOSCH	13	5	20	30	15	83
5º	TECHNOPHAGE	5	12	17	9	16	59
6º	NOKIA SIEMENS	26	18	7			51
7º	CUF	13	16	9	6	7	51
8º	OLIVEIRA & IRMAO SA	4	15	17	9	5	50
9º	BIOSURFIT	7	8	14	11	8	48
10º	SECIL	3	4	13	11	12	43

Figura 24 – Submissões de patentes de empresas farmacêuticas referentes ao período 2012-2016 (retirado de CIP, 2016)

## Capítulo 4.

### 4.1 – Estratégias para desenvolvimento de novas técnicas de diferenciação de patentes

Com a introdução de genéricos no mercado, alguns dos medicamentos que maiores lucros têm conseguido trazer às empresas, ficam agora em risco de perder a exclusividade de mercado. (Kakkar, 2015)

Segundo *Glass (2004)*, as diversas formas de receitas que as empresas farmacêuticas obtêm com a venda dos medicamentos, pode vir através de diversos sectores, mas cerca de 14% centra-se no investimento em I&D. Uma das maiores preocupações, tem como principal foco a perda de litigação contra os fabricantes de genéricos, que pode resultar numa diminuição de cerca de 8,4 mil milhões de dólares no que ao investimento em I&D diz respeito, no espaço de 1- 4 anos.(Glass, 2004)

Estas receitas obtidas com o medicamento após ter AIM, tornam-se ainda mais fundamentais, sendo que o custo associado ao desenvolvimento de um novo medicamento é de cerca de 800 milhões de dólares. (DiMasi *et al.*, 2016; Glass, 2004)

Com a mudança deste paradigma, têm surgido uma variedade de soluções e estratégias de forma a mitigar os lucros que se perdem com a perda da patente. Estas estratégias podem variar desde medidas mais simples, a redução de preços estratégicos,

o lançamento de genéricos da própria marca ou até soluções mais complexas, como o desenvolvimento de novas formulações e indicações terapêuticas.(Kakkar, 2015)

Estas estratégias podem possuir um carácter defensivo ou ofensivo, dependendo se a patente para uma determinada indicação terapêutica é mais ou menos vulnerável. (H. Grabowski et al., 2015) Normalmente as patentes para método de uso e indicações terapêuticas são submetidas numa fase mais tardia do ciclo do medicamento do que as patentes da substância activa. (H. Grabowski *et al.*, 2015)

Estas patentes são consideradas menos robustas, no sentido em que oferecem uma menor proteção à molécula propriamente dita, acabando por ser mais facilmente ultrapassadas com recurso à litigação. (H. Grabowski *et al.*, 2015; Hemphill & Sampat, 2012)

De entre os factores mais predisponentes, salienta-se o planeamento proactivo para antecipar a entrada dos medicamentos genéricos se aproximam, de forma a conseguir manter a sustentabilidade e rentabilidade das empresas farmacêuticas. (Kakkar, 2015)

Um das formas mais eficazes de desencorajar a concorrência, nomeadamente empresas de genéricos, e ter acesso aos produtos que obtiveram um forte investimento por parte dos departamentos de R&D das empresas farmacêuticas, consiste em submeter patentes que digam respeito a técnicas de fabrico, ou métodos de novo uso terapêutico. (Sb *et al.*, 2014)

Estas estratégias são eficazes na medida em que tanto as empresas de genéricos como os consumidores, como até as próprias retalhistas que não têm os recursos necessários, quer a nível técnico como financeiro, para conseguirem combater a obtenção de patentes por parte das grandes empresas farmacêuticas.(Sb *et al.*, 2014)

De acordo com Kakkar (2015), existe uma variedade de medidas (Tabela 4) que podem ser tomadas, dentro do ciclo de vida do medicamento. Existem várias estratégias que podem ser adoptadas (Tabela 4) mas que dependem de factores em que se englobam: as oportunidades intrínsecas ao medicamento, os resultados esperados do investimento (ROI), análise da concorrência, e os prazos disponíveis. (Kakkar, 2015)

Tabela 4 – Comparação entre as empresas farmacêuticas cuja patente expirou que resultou numa redução de vendas e portfolio em risco perante genéricos (retirado de Karet, 2006; Sb et al., 2014)

Estratégias	Exemplos representativos
<b>Novas Formulações</b>	Wellbutrin XL; Invega; Seroquel SR; Glucophage XR*; Procardia XL*; Invega Sustenna*
<b>Alterações quirais</b>	Nexium (esomeprazol) – Prilosec (omeprazol) Lexapro (escitalopram) – Celexa (citalopram) Nuvigil (armodafinil) – Provigil (modafinil)*
<b>Novas indicações terapêuticas ou formulações de medicamentos existentes</b>	Zyban (Bupropiona)* Propecia (finasterida)*
<b>Combinações de formulações</b>	Combivir (Lamivudina/Zidovudina) Trizivir (Abacavir/Lamivudina/Zidovudina) Triumeq (Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir) Atripla (Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir) Kivexa (Abacavir/Lamivudina)
<b>Alteração da classificação quanto à dispensa</b>	Prilosec OTC* (esomeprazol) Zocor* (sinvastatina)
<b>Colocação de preços estratégicos</b>	Zocor* (sinvastatina) Lipitor* (atorvastatina)
<b>Lançamento de genéricos da própria marca</b>	Lipitor* (atorvastatina) Provigil (modafinil)* Paxil* (paroxetina) Evista* (raloxifeno)

Uma das estratégias mais custo-efectivas trata-se do patenteamento de novas formulações de medicamentos existentes, que se traduz em resultados clínicos significativos, como a melhor adesão à terapêutica, consequente do aperfeiçoamento do perfil de segurança dos medicamentos. (Kakkar, 2015) Esta estratégia, tem como principal vantagem ter conseguido marcada eficácia na obtenção da extensão da patente

e desequilibrando a competição do mercado genérico.(Daidoji, Yasukawa, & Kano, 2013; Dubey & Dubey, 2009; Kakkar, 2015)

De acordo com a Tabela 4, alguns exemplos clássicos desta estratégia, destacam-se os medicamentos: *Wellbutrin XR*<sup>®</sup> (metformina); *Procardia XL*<sup>®</sup> (nifedipina); *Seroquel XR*<sup>®</sup> (quetiapina); *Invenga Sustenna*<sup>®</sup> (paliperidona).(Kakkar, 2015)

De forma a conseguir uma proteção da exclusividade de mercado, outra opção bastante eficaz é combinação de novas formulações com novas indicações terapêuticas que antecedem o uso *off-label* de medicamentos genéricos. (Kakkar, 2015) Como exemplo referido na tabela, o medicamento *Zyban*<sup>®</sup>, que tem na sua constituição a libertação prolongada de bupropiona, foi-lhe constatada a eficácia na cessação tabágica, e consequentemente patenteada para essa indicação.(Kakkar, 2015)

Outro exemplo que se pode salientar da extensão do tempo de comercialização exclusiva, é o medicamento *Silenor*<sup>®</sup>, que demonstrou efectividade em dosagens menores, para o tratamento da insónia. (Kakkar, 2015)

No que à modificação química diz respeito, a alteração da molécula por alteração dos centros quirais, foi demonstrada como vantajosa para as empresas farmacêuticas, mesmo com a concorrência dos genéricos em vigor. (Kakkar, 2015; Lindberg *et al.*, 2003)

Um exemplo representativo desta vantagem, centra-se no *Nexium*<sup>®</sup> (esomeprazol) que, com a substituição de um produto racémico por um centro quiral, demonstrou menor variabilidade interindividual e permitiu à AstraZeneca manter os lucros dos medicamentos anti-ulcerosos. (Kahrilas *et al.*, 2000; Kakkar, 2015; Lindberg *et al.*, 2003)

Para além de preservar a exclusividade de mercado, verificou-se que o número de prescrições tanto do esomeprazol como para o escitalopram, continuaram a superar as dos genéricos durante 9 e 7 anos desde a sua comercialização, respectivamente. (Kakkar, 2015; Lindberg *et al.*, 2003)

Segundo Kakkar (2015), as patentes secundárias, nomeadamente as patentes relativas à formulação e para novas indicações terapêuticas, aumentaram o tempo de exclusividade de mercado dos medicamentos em 6,5 e 7,4 anos, respectivamente.

Como se pode observar na Figura 25, as patentes secundárias estão associadas a uma extensão do tempo de patente de cada medicamento. (Kapczynski *et al.*, 2012) Na

primeira coluna consegue-se constatar que de acordo com a categoria onde são aplicadas, têm um ganho anual médio entre 4 a 5 anos. Para os medicamentos ao qual foram feitas submissões de patentes sem incluir a estrutura química, o tempo anual de patente ganho médio foi maior. De entre todos os medicamentos, com e sem submissões de patentes referentes à estrutura química, o ganho anual médio foi de 6,3 anos, para PIPES, e 7,4 anos para métodos de uso (Kakkar, 2015; Kapczynski *et al.*, 2012)

Figura 25- Ganho incremental de tempo de vida da patente através das patentes secundárias, por tipo (retirado de Kapczynski *et al.*, 2012)

	Drugs with chemical compound patents	Drugs without chemical compound patents	All drugs
Average incremental patent life from independent formulation patents	4.7 years	9.3 years	6.5 years
N	140	102	242
95% C.I.	3.8–5.5 years	8.3–10.4 years	5.9–7.3 years
Average incremental patent life from independent PIPES patents	4.7 years	8.7 years	6.3 years
N	62	42	104
95% C.I.	3.4–5.9 years	7.2–10.3 years	5.3–7.3 years
Average incremental patent life from independent method of use patents	4.9 years	10.5 years	7.4 years
N	151	121	272
95% C.I.	4.1–5.7 years	8.6–12.4 years	6.4–8.4 years

Legenda – Baseado nas 432 moléculas que foram submetidos ao FDA de 1985-2005. A sigla PIPES refere-se à submissão para aplicação de patentes secundárias para Pró-fármacos, Ésteres, e Sal. Patentes secundárias referem-se a patentes sem abordar o composto químico. Para cada submissão, o tempo de ganho em anos é calculado com medicamentos com uma patente por cada categoria. (retirado de Kapczynski *et al.*, 2012)

Segundo a Figura 26, a primeira coluna descreve o número de medicamentos com patentes que foram submetidas numa determinada categoria. (Kapczynski *et al.*, 2012)

De acordo com Kapczynski *et al.*, (2012) menos de dois terços destas moléculas tiveram submissões de Estrutura química nas suas patentes. (Kapczynski *et al.*, 2012)

Figura 26 – Patentes primárias e patentes secundárias para medicamentos (retirado de Kapczynski, Park, &amp; Sampat, 2012)

Category	Number (share) of the 432 drugs with patents that have claims in this category	Average of the number of patents per drug with claims in this category, calculated across the 432 drugs $\pm$ standard deviation	Number (share) of the 432 drugs with at least one independent secondary patent in this category	Average of the number independent secondary patents in this category per drug, calculated across the 432 drugs $\pm$ standard deviation
Chemical compound	278 (64%)	.85 $\pm$ .84	N/A	N/A
Formulation	348 (81%)	1.6 $\pm$ 1.4	242 (56%)	.99 $\pm$ 1.24
Polymorph, Isomer, Prodrug, Ester, Salts ("PIPES")	219 (51%)	.74 $\pm$ .91	104 (24%)	.33 $\pm$ .68
Method of use	357 (83%)	1.8 $\pm$ 1.7	272 (63%)	1.3 $\pm$ 1.6

Legenda – Baseado nas 432 novas moléculas que foram submetidas ao FDA entre 1985-2005. (retirado de Kapczynski, Park, & Sampat, 2012)

As submissões de patentes relativas ao método de uso terapêutico e à formulação têm uma prevalência bastante grande e que as percentagens de submissões para estas patentes são maiores do que para as relativas à estrutura química. Em relação às de patentes relativas PIPES são menos comuns, mas ainda apresentam uma frequência em metade dos medicamentos apresentados na Figura 26. No que à terceira coluna diz respeito, concerne as submissões de patentes secundárias independentes, ou seja, medicamentos que contenham nas submissões patentes secundárias, sem estrutura química. Por fim, na grande maioria dos medicamentos existem submissões de patentes que concernem a formulação ou o método de fabrico, enquanto que um quarto concerne PIPES. (Kapczynski *et al.*, 2012)

Se é verdade que por um lado que as patentes secundárias carecem da robustez conferida às patentes primárias, também não significa que não valha a pena investir em termos estratégicos. A litigação de patentes da Indústria farmacêutica é reconhecida pelos riscos que acarretam e requer duradouros recursos e tem tendência para aumentar com o número de patentes envolvidas. (Hemphill & Sampat, 2011, 2012; Kapczynski *et al.*, 2012)

Dado que o tempo médio de litigação que ocorre por caso aproxima-se dos três anos, e os orçamentos exigidos inerente à litigação, são factores contributores para que o número de competidores viáveis, sejam bastante reduzidos. (European Commission, 2009; Kapczynski *et al.*, 2012)

A patenteação da combinação de formulações contendo duas ou mais substâncias activas, é outro método bastante popular tanto para os doentes como as empresas farmacêuticas. (Kakkar, 2015; Kapczynski *et al.*, 2012) Por um lado, os doentes

beneficiam porque as formulações complexas vieram simplificar os regimes mais complexos, aumentar a adesão à terapêutica, minimizar as resistências emergentes, contra-balançar os efeitos adversos e otimizar relações sinérgicas entre substâncias activas. Por outro lado, do ponto de vista dos fabricantes, esta estratégia simboliza uma forma de estender o ciclo de vida da patente e manter sustentável o lucro do medicamento para gerações futuras. (Kakkar, 2015)

É no campo da terapêutica do HIV que mais se tem destacado esta estratégia, destacando-se medicamentos como: Combivir (Lamivudina/Zidovudina); Trizivir (Abacavir/Lamivudina/Zidovudina); Stribild (elvitegravir/cobicistato/Emtricitabina/tenofovir); Atripla (Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir); Kivexa (Abacavir/Lamivudina); Truvada (Emtricitabina/tenofovir disoproxil). (Kakkar, 2015). De destacar que os medicamentos da Gilead – *Truvada, Atripla e Stribild* - têm tido um lucro significativo com mais de mil milhões de dólares. (EvaluatePharma, 2015; Gilead, 2015; Kakkar, 2015)

A principal vantagem desta estratégia consiste que numa forma de incentivo que confere aos fabricantes das combinações de formulações a possibilidade de prolongar a patente do medicamento em questão por mais 5 anos. (FDA, 2014; Kakkar, 2015)

Uma das últimas estratégias diz respeito a alteração da classificação quanto à dispensa de medicamentos. No que a esta estratégia envolve, é uma opção válida no despiste dos genéricos, mas depende sempre do perfil de segurança do medicamento em questão bem como o seu público alvo. Num dos exemplos mais ilustrativos desta estratégia, a *AstraZeneca* conseguiu prolongar a exclusividade de mercado no *Nexium* (esomeprazol) ao conseguir alterar quimicamente a sua substância activa, mas como também alterou a classificação quanto à sua dispensa. (Kakkar, 2015)

Nos *EUA*, o mercado *OTC* é um mercado bastante apelativo, superando os 180 mil milhões de dólares em 2018. (Kakkar, 2015)

Para além desta estratégia, ainda se salientam a colocação de preços estrategicamente e o lançamento de genéricos da própria marca. Estas duas estratégias são mais defensivas e têm como objectivo tornar o mercado menos apelativo para os genéricos e preservar os lucros que advêm da exclusividade do mercado destes medicamentos. De acordo com *Kakkar (2015)*, a estratégia mais custo-eficiente foi o lançamento de genéricos da própria marca, conseguindo um ROI mais alto.

Apesar de um pouco mais controversas, estratégias de pagamento por parte da própria marca ao(s) seu(s) competidor(es) também são adoptadas, com o objectivo de adiar a entrada dos medicamentos genéricos até ao término da patente. Estas estratégia, por um lado beneficia tanto a marca como o competidor principal fabricante de genéricos, evitando os custos inerentes à litigação, mas por outro tem como desvantagem serem considerados anticompetitivos e não favorecerem os contribuintes, dado que o preço dos medicamentos fica mais alto. (Kakkar, 2015)

Apesar do resultado da litigação favorecer na maioria dos casos as marcas (Figura 27), na grande maioria das vezes existe um acordo financeiro com o fabricante de genéricos em vez de incorrer num processo num *blockbuster*. (H. Grabowski *et al.*, 2015; Panattoni, 2011)

De acordo com a Figura 27, as marcas conseguem prevalecer em 37% dos casos, enquanto que em 23% das vitórias da litigação pertence aos genéricos. Porém o grande destaque centra-se nos 40% que diz respeito ao número de processos que acabam por ser resolvidos com acordos financeiros. Isto significa que apesar das decisões dos tribunais favorecerem as marcas, os genéricos acabam por conseguir entrar no mercado precocemente de qualquer das formas, seja quando conseguem ganhar em tribunal ou através dos acordos financeiros. (H. Grabowski *et al.*, 2015; Panattoni, 2011)

No que diz respeito à litigação referente às patentes de método de uso, a grande maioria volta a ser decidida em acordos (44%), mas neste caso, os genéricos conseguem possuir maior percentagem de vitórias (29%) enquanto que as marcas apenas conseguem 24%. No que às patentes que se destinam a PIPES, existe uma grande predominância nos genéricos que obtêm cerca de 65% das vitórias, sendo que os restantes 31% dos casos são decididos por acordos e 4% são casos que ainda estão a decorrer. (H. Grabowski *et al.*, 2015)



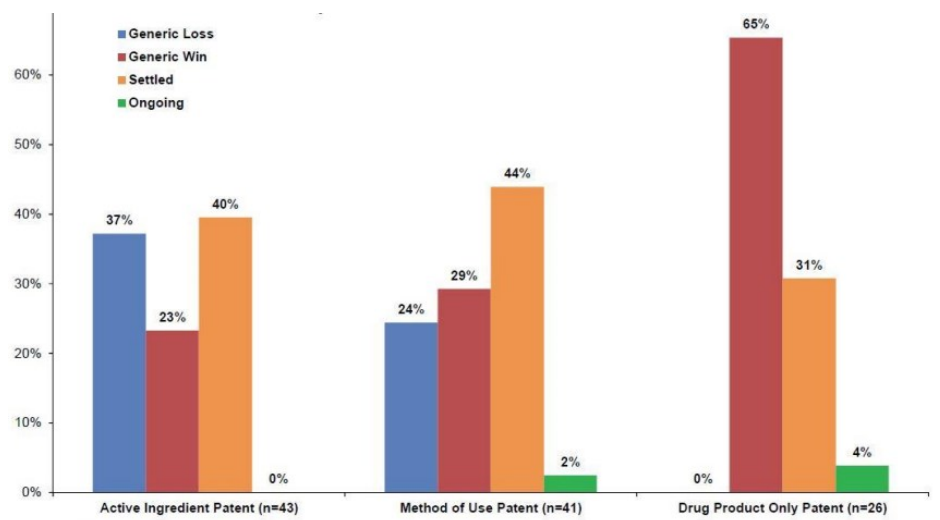


Figura 27– Resultados da litigação em relação ao tipo de patente (retirado de H. Grabowski et al., 2015)

#### 4.2 – Evergreening

De forma a prolongar ao máximo a medicamento e dessa forma conseguir obter as receitas inerentes à exclusividade de mercado durante a patente, uma das estratégias mais utilizadas é designada de *Evergreening*, que consiste na submissão de múltiplas patentes, cuja aplicabilidade ou validade são questionáveis, de forma a adiar a entrada no mercado por parte dos genéricos. (Alfred B. Engelberg et al., 2010; Hemphill & Sampat, 2012; Schacht & Thomas, 2005)

Esta estratégia, que tem sido usada de forma mais comum nos anos recentes, tem como envolvimento a submissão de múltiplas patentes que digam respeito a diferentes aspectos do mesmo medicamento, como a processo de fabrico, as etapas da formulação, os metabolitos e formas de administração (Kesselheim, 2007; Thomas, 2010)

Uma das formas mais comuns de conseguir prolongar a exclusividade de mercado dos medicamentos, centra-se essencialmente em redor das patentes secundárias. (Kapczynski et al., 2012) Esta estratégia debate por um lado com a extensão dos ciclo de vida dos medicamentos, e por outro, com a questão de colocar em causa os critérios de patenteabilidade, nomeadamente ser uma novidade e possuir actividade inventiva. (Kapczynski, 2009; Kapczynski et al., 2012)

O facto das patentes secundárias não se relacionarem directamente com a substância activa, pode colocar em causa a própria entrada dos medicamentos nalguns países. Esta estratégia de “*picket-fencing*”, ou seja, de prolongar o tempo de exclusividade de mercado

do medicamento, faz com que países em desenvolvimento adotem políticas mais restritas no que à entrada de alguns medicamentos diz respeito. (Kapczynski, 2009; Kapczynski *et al.*, 2012)

A litigação nestes países, é uma estratégia muito menos viável, de forma a invalidar as patentes e permitir, consequentemente, a entrada dos genéricos no mercado, dado não só os elevados custos inerentes ao processo em tribunal como também a falta de incentivos aos genéricos.(Kapczynski, 2009; Kapczynski *et al.*, 2012)

#### 4.3 – Patentes *versus* medicamentos genéricos

O mercado de medicamentos genéricos desempenha um factor crucial na equidade de acesso de medicamentos à população global.(Bandichhor, 2014)

Desde a década de 90 que a litigação de patentes tem aumentado consideravelmente, em que cerca de mais de 80% de novas moléculas que chegaram ao mercado, sofrem litigação. (H. Grabowski *et al.*, 2015)

Esta estratégia de litigação tem sido difundida de tal forma que tem sido designada de “*prospecting*”. Esta estratégia tem como objectivo procurar fazer alegações em larga-escala de forma a tentar que algumas delas consigam ter sucesso sobre a patente que protege o medicamento. (Hemphill & Sampat, 2012; Higgins & Graham, 2009)

A Figura 28 mostra o tipo de associações de patentes que as marcas usam para conseguir ter mais sucesso na litigação com o objetivo de conseguir que o seu medicamento tenha uma maior probabilidade de ficar protegido. (H. Grabowski *et al.*, 2015)

As empresas farmacêuticas têm como estratégias a submissão de patentes de três categorias: **Patentes primárias**, que dizem respeito à substância activa directamente; **patentes relativas ao método de uso** só ou em associação com outras patentes secundárias; **patentes relacionadas com o desenvolvimento do medicamento** (PIPES). (H. Grabowski *et al.*, 2015)

Analisando a Figura 28, 40% do total das patentes submetidas, dizem respeito a patentes primárias, i.e, patentes que dizem respeito directamente à substância activa (AI). Enquanto que 42% concernem patentes submetidas relativas ao método de uso (MU) e

no que em relação às patentes submetidas sobre a PIPES, perfazem um valor de 8%. (H. Grabowski et al., 2015)

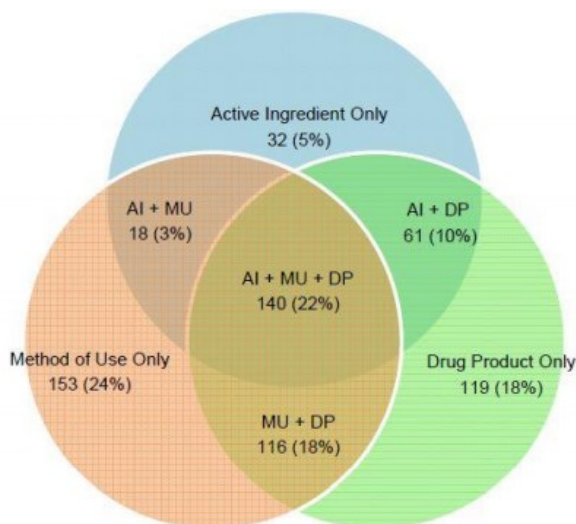


Figura 28– *Tipos de estratégias de associações de patentes (retirado de H. Grabowski et al., 2015)*

Segundo a Figura 29, consegue-se perceber a quota de mercado que cada país da UE possui, no que ao consumo de genéricos diz respeito. De entre os países europeus, a Polónia é o país que tem maior consumo de genéricos, ao atingir uma quota de 61,8%. De entre os 26 países representados, a média representada é de 29%. Existem 10 países com um consumo superior à média europeia, em que se destaca a Itália e a Rússia. Mais de metade dos países têm um consumo de genéricos inferior à média. A Suíça tem a menor quota de mercado dos países europeus, enquanto que por outro lado, a maior quota de mercado pertence à Polónia. (EFPIA, 2017)

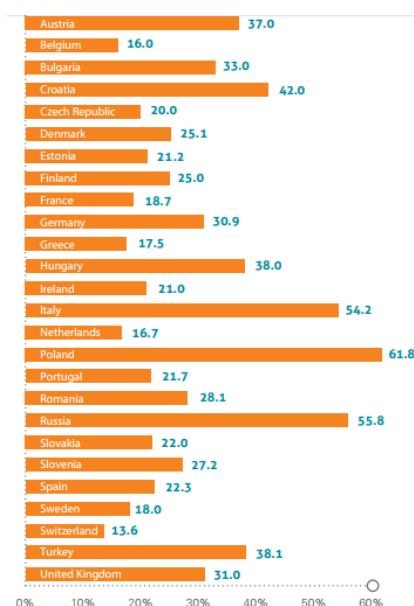


Figura 29– Tipos de estratégias de associações de patentes (retirado de H. Grabowski et al., 2015)

Um dos grandes argumentos da Indústria dos medicamentos genéricos, refere-se ao facto inegável do elevado preço que os medicamentos inovadores trazem para os consumidores. De acordo com a Figura 30, percebe-se que nalguns países (EUA, Alemanha, França, Itália, Reino Unido e Espanha) a percentagem da redução de custos devido à expiração das patentes foi maior no período de 2009-2014 do que no período mais próximo entre 2015-2020. Esta contenção de custos deveu-se ao facto de ter havido um pico de perda de patentes (sobretudo no ano de 2012), tendo a poupança chegado a um valor que ultrapassou os 100 mil milhões de euros em 2014. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

Todavia, com as empresas farmacêuticas a readotarem estratégias de proteção de medicamentos e com a descoberta de novas moléculas, estima-se que este valor irá baixar nos próximos 5 anos, culminando numa redução da poupança entre 20-50%. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

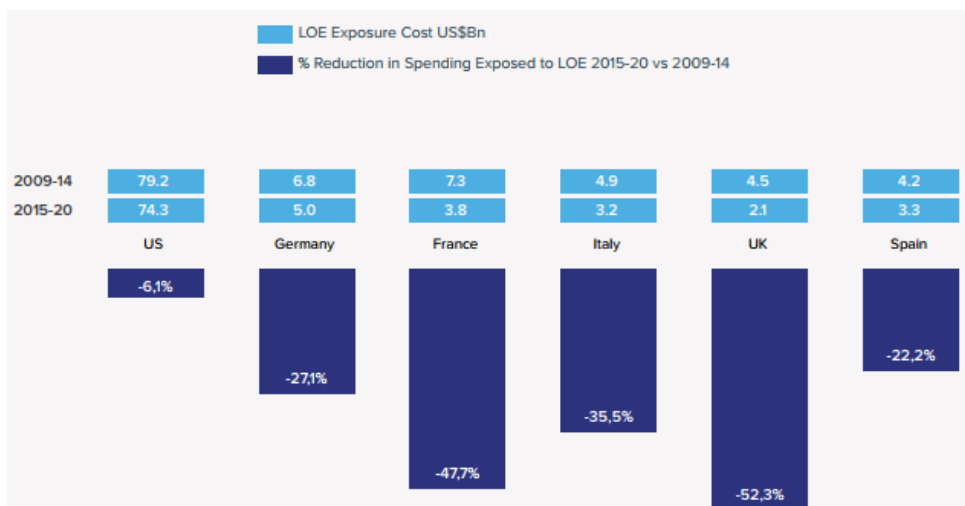


Figura 30– Patentes que vão expirar entre 2009 e 2020 e o seu impacto na redução no investimento (retirado de IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

Desde a entrada dos genéricos no mercado, a redução dos custos com a saúde por parte dos organismos de saúde, tem sido significativo. De tal maneira, que conseguem baixar os preços dos medicamentos de marca, originando uma poupança na ordem dos milhões de dólares tanto para os consumidores como para o estado. (Richard G. Frank, 2007)

Através da Figura 31 consegue-se analisar que, apesar da unanimidade da redução de custos com o expirar das patentes, existe uma variação internacional específica. Esta variação resultou, por um lado, no caso do Reino Unido de uma redução dos gastos com a entrada dos genéricos em 70%; porém se o preço dos genéricos fosse equivalente ao preço dos medicamentos de referência, culminaria num aumento da poupança de mais 9,8%. Por outro lado, no caso da Espanha, a entrada dos genéricos no mercado farmacêuticos, resultou numa redução de custos de 52%, mas como a penetração destes medicamentos foi de 100%, isto é, o preço dos genéricos é igual ao preço dos medicamentos referência, não se consegue gerar mais nenhum tipo de poupança adicional. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015; Richard G. Frank, 2007)

A entrada dos genéricos provoca um efeito em cascata no mercado farmacêutico, ou seja, resulta num aumento do número de competidores fabricantes de genéricos que conduz a uma redução significativa nos preços dos medicamentos. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015; Kelly *et al.*, 2017; U.S. Food and Drug Administration, 2006)

Na maioria do contexto europeu, os preços sofrem uma redução por uma de duas maneiras: ou existe uma larga competição de fabricantes de genéricos ou as autoridades

reguladoras impõem um enquadramento regulamentar que força a redução de preços. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015; Kelly *et al.*, 2017)

A redução de preços não tem apenas efeito nos medicamentos genéricos que entraram no mercado, mas também nos medicamentos que a proteção de patente já não vigora, o que resulta numa redução de custos significativa para os países, apesar da quota de mercado dos genéricos poder ser baixa. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

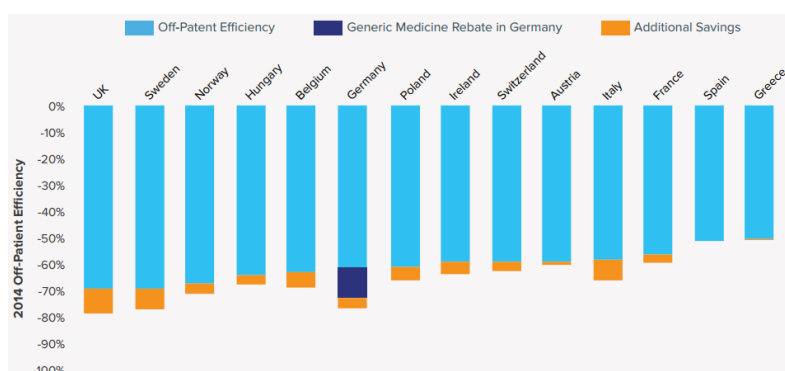


Figura 31 – Contenção de custos através da competição dos medicamentos genéricos por país (retirado de IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

A entrada dos genéricos no mercado é favorecida sobretudo pela competitividade. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015) Existem incentivos que visam a entrada dos genéricos no mercado, através de legislação específica como forma de promover a competitividade e inovação. (Glass, 2004; Sokal & Gerstenblith, 2010)

Uma dessas formas, no mercado norte-americano, consiste na atribuição de 180 dias de exclusividade de mercado para os fabricantes de genéricos que consiga invalidar a patente do medicamento de referência. (Glass, 2004; H. Grabowski *et al.*, 2015; Sokal & Gerstenblith, 2010)

Apesar de incentivos como a exclusividade de mercado, para promover a concorrência e a entrada dos genéricos nos mercados nacionais, existem estratégias por parte das marcas com o objectivo de tentar adiar a entrada destes medicamentos. (Glass, 2004; Public Law, 2003; Sokal & Gerstenblith, 2010)

Neste âmbito, uma das estratégias mais usadas recentemente por parte das empresas fabricantes do medicamento de marca, consiste no lançamento de genéricos da mesma empresa que fabricou o medicamento de marca (designados por genéricos autorizados)

que tem como objetivo por um lado abolir os incentivos da exclusividade de mercado durante os 180 dias e por outro reduzir o número de tentativas de litigação. (Glass, 2004)

Apesar do argumento que a litigação coloca em causa o processo de I&D, esta serve para fomentar a inovação em que por um lado coloca o processo de “*picket-fencing*”, controlando as patentes submetidas e por outro lado beneficia largamente tanto os contribuintes como os governos, na medida em que provoca uma contenção de custos. (Glass, 2004; IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

Desta forma, o incentivo à prescrição de genéricos deve ser encorajado por mais razões para além da contenção de custos. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015) Essas razões englobam o mercado nacional e internacional, que tem de ser propício à utilização de genéricos; todos os intervenientes no ciclo do medicamento têm uma função vital no que diz respeito à autossuficiência do Sistema Nacional de Saúde (SNS) de cada país, na medida em que a contenção de custos proveniente dos medicamentos cuja patente expirou, remete para investimentos em novos e inovadores tratamentos. (IMS Institute for Healthcare Informatic, 2015)

O facto de a litigação cortar o investimento dos departamentos da I&D das grandes empresas farmacêuticas, não significa que este seja a única fonte de lucro. O facto de a cadeia dos medicamentos assentar não só na I&D, mas também na distribuição e nas vendas dos seus medicamentos, mostra que a litigação é mais importante para os genéricos do que para a sobrevivência destas marcas. (Glass, 2004)

Considere-se o exemplo da empresa *Eli Lilly* e do seu medicamento *Prozac*®. Com o planeamento atempado, e uma robusta cadeia de distribuição do *Prozac*®, mesmo com a litigação por parte dos fabricantes de genéricos ter sido aceite, a *Eli Lilly* conseguiu manter os lucros com este medicamento e o orçamento do departamento de I&D não foi afectado. (Glass, 2004)

Mais concretamente, quando as decisões dos tribunais favoreceram a entrada dos genéricos no mercado, seja por vitórias sobre as marcas, ou mesmo se existir a percepção pelas marcas que existe algum receio que a patente ou as vendas inerentes ao medicamento estejam em risco, estabelecem-se acordos financeiros, que têm como impacto a redução da exclusividade de mercado das marcas por 2,5 anos, conseguindo

dessa forma uma entrada mais cedo no mercado.(H. Grabowski *et al.*, 2015; Panattoni, 2011)

Todavia as desvantagens não só para as marcas. De facto, um dos inconvenientes das litigações de patentes ter aumentado desmesuradamente, correlaciona-se de forma proporcional com o risco subadjacente da sua submissão. Isto quer dizer, que se um fabricante de genéricos não conseguir ser a primeira empresa a submeter as litigações necessárias e ter sucesso no tribunal de patentes frente à marca, incorre no risco de não conseguir ter a exclusividade durante seis meses e comprometer seriamente o investimento dos genéricos.(Glass, 2004)

Com as patentes a serem um alvo crescente de litigação, uma questão que se coloca, prende-se com o facto de as marcas incorrerem no risco de não optar por desenvolverem NME's. (Glass, 2004; H. Grabowski *et al.*, 2015) Esta situação torna-se mais preocupante no caso da terapêutica oncológica, doenças órfãs ou pesquisa de doses pediátricas, em que as autoridades reguladoras requerem dados de farmacocinética e farmacovigilância a longo prazo, em vez de apenas de dados pontuais conforme consta no dossier do medicamento. (H. Grabowski *et al.*, 2015; Roin *et al.*, 2013)

Neste aspecto foram adoptadas medidas o desenvolvimento de novas moléculas para estas patologias, nomeadamente prolongar o tempo de exclusividade de mercado após AIM. (H. Grabowski *et al.*, 2015; Roin *et al.*, 2013)

Mais concretamente, no que ao desenvolvimento de medicamentos biológicos diz respeito, existe um incentivo para novas terapêuticas que consiste num aumento do tempo de exclusividade de mercado em 12 anos.(H. Grabowski *et al.*, 2015)

Por outro lado, também é preciso considerar o efeito que as patentes e os direitos de propriedade intelectuais têm nos SNS de cada país. A estratégias adoptadas pelas marcas entre as quais a “*Evergreening*”, de forma a adiar a entrada nos genéricos no mercado têm sido alvo de cada vez maior atenção e a legislação vai ser objecto de revisão e análise, de forma a fomentar a competição e inovação. (Kesselheim, 2007)

Os mercados emergentes também são cada vez mais analisados como uma fonte de equidade no que ao acesso de medicamentos diz respeito. Doenças como HIV, malária, doença de Chagas, afectam grande parte da população e o facto de a terapêutica de primeira linha estar atualmente sob patente, torna-os inacessíveis para as populações, o



que faz com que a produção de genéricos sejam a solução mais premente, seja por laboratórios, por Organizações Não Governamentais (ONG) ou até por Universidades. (Hale *et al.*, 2005; Kapczynski *et al.*, 2005; Kesselheim, 2007)

## Conclusão

A obtenção de patentes é uma das premissas mais importantes na proteção dos seus produtos, na medida em que lhes confere a possibilidade de reaver algum do seu investimento ao longo dos anos, sendo consequentemente considerado um fulcral incentivo para a inovação farmacêutica, que não só precisa de ser reconhecida como objecto de defesa tanto em áreas farmacêuticas como na Biotecnologia Industrial Farmacêutica.

Com o aumento do número de litigações a decorrer por parte dos fabricantes de genéricos, existe o risco de haver um menor investimento em novas moléculas e isso pode colocar a indústria dos genéricos em causa, forçando a adquirir outras empresas de genéricos, reduzindo o risco inerente às litigações.

Para além no número de litigações ter aumentado exponencialmente, também a sua estratégia tem vindo a evoluir, i.e, existem cada vez mais NME's que são sujeitas a litigação e esta é feita de uma forma cada vez mais precoce no que à obtenção de AIM diz respeito. Esta estratégia também diz respeito às patentes primárias e secundárias. Enquanto que na década de 90 o foco das litigações eram as patentes secundárias, por apresentarem uma menor robustez, com a viragem do século o foco passou a virar-se na direcção das patentes primárias por resultarem, aparentemente, numa exclusividade de mercado mais duradoura. Isto verificou-se especialmente no caso de medicamentos *blockbuster*.

As receitas das marcas não são unidireccionais; ou seja, no caso do desenvolvimento com sucesso de uma NME e a respectiva AIM, existe uma ampla distribuição de sectores nas quais as marcas conseguem obter lucros, antecipando assim os cortes que o departamento de I&D pode ter com a introdução de genéricos no mercado.

Enquanto que as decisões dos tribunais favorecem maioritariamente os genéricos quando o foco da litigação são as patentes secundárias, no caso de se tratarem de patentes primárias, são as marcas quem tem obtido a maior prevalência nas vitórias em tribunal. Todavia este indicador não favorece as marcas; mais concretamente, a possibilidade de perder receitas e valorização de mercados são suficientes para que se atinjam acordos financeiros entre as marcas e os genéricos de forma a que por um lado, as marcas

consigam evitar processos e planejar atempadamente os prejuízos com a entrada de genéricos e por outro, os genéricos consigam na mesma uma entrada antecipada no mercado, sem o prazo da patente ter expirado.

Tendo como objectivo comum a equidade de acesso aos medicamentos em todas as áreas do globo, é importante que os todos os intervenientes no processo de investigação de NME's saibam que as implicações de submeter patentes secundárias e que não são verdadeiramente inovadoras e que podem desta forma, comprometer o acesso aos medicamentos nos países em desenvolvimento.

Não existe a necessidade de defender as patentes ou os genéricos, mas sim encontrar um equilíbrio, pois se por um lado a litigação pode trazer riscos no que à inovação diz respeito para as marcas, também é verdade que o excesso de litigação se traduz numa maior competitividade para os próprios fabricantes para conseguirem reaver o investimento inerentes aos custos da produção de genéricos.

O verdadeiro objectivo tanto das marcas, como dos genéricos, consiste na monopolização do mercado, através do lançamento de genéricos das próprias marcas para mitigar a entrada dos genéricos quando a patente expira, como concorrer com os *blockbusters* de marcas concorrentes, ou por outro lado, os fabricantes de genéricos, como a *Teva*, que se posiciona no mercado de uma maneira, mas que também tem um historial de lançamentos de medicamentos inovadores

O equilíbrio providenciado pela legislação precisa de uma constante atualização, no sentido em que a entrada antecipada no mercado dos genéricos traz vantagens indispensáveis na contenção de custos para o SNS dos países e acima de tudo, medicamentos mais baratos para os consumidores, mas também a incerteza associada à perda de receitas no que ao I&D diz respeito, pode colocar em causa a inovação de NME's e novos tratamentos.

A estratégia no futuro, sobretudo nos países que não têm uma capacidade inovadora tão grande, passará por uma aposta nas patentes secundárias, sendo que este indicador nos anos vindouros terá uma propensão para subir de forma muito rápida.

## Bibliografia

- Alfred B. Engelberg, J.D., Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H., and Jerry Avorn, M. D. (2010). New england journal. *NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 363(1), 1–3. Doi: 10.1056/NEJMp1002530
- Bandichhor, R. (2014). Role of Generic Pharmaceutical Industry in Healthcare, 5(1), 10000.
- Benson, M. (2015). What it takes to be called “big pharma.” Disponível September 6, 2016, Disponível em: <http://marketrealist.com/2015/02/takes-called-big-pharma/>
- Bhattacharya, S., e Saha, C. (2011). Intellectual property rights: An overview and implications in pharmaceutical industry. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2(2), 88. Doi: 10.4103/2231-4040.82952
- Burdon, M., e Sloper, K. (2003). The art of using secondary patents to improve protection. *Journal of Medical Marketing*, 3(3), 226–238. Doi: 10.1057/palgrave.jmm.5040125
- Casadio Tarabusi, C., e Vickery, G. (1998). Globalization in the pharmaceutical industry, Part II. *International Journal of Health Services : Planning, Administration, Evaluation*, 28(2), 281–303. <http://doi.org/10.2190/B6VR-NND7-46BL-PY5G>
- CE. (1996). The First Action Plan for Innovation in Europe. *Cordis*.
- CIP. (2016). Desafios e oportunidades Indicador Gastão Elias, 5–7.
- Correa, C. M. (2004). Ownership of knowledge - The role of patents in pharmaceutical R&D. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(10), 784–787.
- Cowan, R., e van de Paal, G. (2000). Innovation Policy in a Knowledge-Based Economy, (June), 106.
- Daidoji, K., Yasukawa, S., e Kano, S. (2013). Effects of new formulation strategy on life cycle management in the US pharmaceutical industry. *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector*, 10(3–4), 172–179. Doi: 10.1177/1741134314543127

- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., e Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20–33. Doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
- Dubey, R., e Dubey, J. (2009). Pharmaceutical product differentiation: A strategy for strengthening product pipeline and life cycle management. *Journal of Medical Marketing*, 9(2), 104–118. Doi: 10.1057/jmm.2009.10
- EFPIA. (2017). The Pharmaceutical Industry in Figures THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY : A KEY ASSET TO SCIENTIFIC AND MEDICAL PROGRESS.
- European Commission. (2009). Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report, (July), 533.
- European Commission. (2017). European Innovation Scoreboard 2017 - Comparative analysis of innovation performance.
- European Commission. (2017). European Innovation Scoreboard 2017 Innovation system Relative strengths of the innovation system are in Firm investments , Structural differences Notable differences are a larger share of SMEs in turnover , a lower share, 2017.
- Evaluate. (2016). EVALUATEPHARMA WORLD PREVIEW. Disponível em: <http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-World-Preview-2016.aspx>
- EvalutePharma. (2015). Epzicom/Kivexa. Disponível em: <https://www.evaluategroup.com/View/19391--1002-modData/product/epzicom.kivexa>
- FDA. (2014). New Chemical Entity Exclusivity Determinations for Certain Fixed-Combination Drug Products Guidance for Industry New Chemical Entity Exclusivity Determinations for Certain Fixed-Combination Drug Products Guidance for Industry.
- Gilead. (2015). Gilead Sciences Announces Fourth Quarter and Full Year 2014 Financial Results. *Gilead*, (December 2013).
- Glass, G. (2004). Pharmaceutical patent challenges-time for reassessment? *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(12), 1057–62. Doi: 10.1038/nrd1581

- Gottlieb, S. (2000). Drug firms use legal loopholes to safeguard brand names. Retirado October 7, 2017, Disponível em:  
<http://pubmedcentralcanada.ca/ptpicrender.fcgi?aid=286983&blobtype=html&lang=en-ca>
- Grabowski, H. (2002). Patents, innovation and access to new pharmaceuticals. *Journal of International Economic Law*, 5(4), 849–860. Doi: 10.1093/jiel/5.4.849
- Grabowski, H., Brain, C., Taub, A., e Guha, R. (2015). Pharmaceutical patent challenges and their implications for innovation and generic competition. *AEA Conference*.
- Grabowski, H. G., e Vernon, J. M. (2000). Effective patent life in pharmaceuticals. *International Journal of Technology Management*. Doi: 10.1504/IJTM.2000.002803
- Hale, V. G., Woo, K., e Lipton, H. L. (2005). Oxymoron No More: The Potential Of Nonprofit Drug Companies To Deliver On The Promise Of Medicines For The Developing World. *From The Field*, 1057–1063. Doi: 10.1377/hlthaff.24.4.1057
- Hemphill, C. S., e Sampat, B. N. (2011). When Do Generics Challenge Drug Patents? *Journal of Empirical Legal Studies*, 8(4), 613–649. Doi: 10.1111/j.1740-1461.2011.01235.x
- Hemphill, C. S., e Sampat, B. N. (2012). Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. *Journal of Health Economics*, 31(2), 327–339. Doi: 10.1016/j.jhealeco.2012.01.004
- Higgins, M. J., e Graham, S. J. H. (2009). Balancing Innovation and Access: Patent Challenges Tip the Scales. *Science*, 326(5951), 370–371. Doi: 10.1126/science.1176116
- IMS Institute for Healthcare Informatic. (2015). The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective, (June), 25.
- Independente, G., & Peritos, D. (2006). Criar uma Europa Inovadora.
- International Trade Administration. (2016). Top Markets Report Pharmaceuticals Overview and Key Findings. *Top Markets Report Pharmaceuticals*, 1–10.

Disponível em:

[http://trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals\\_Executive\\_Summary.pdf](http://trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals_Executive_Summary.pdf)

Jaffe, A. B., e Lerner, J. (2006). *Innovation and its discontents. Policy & the Economy (MIT Press)* (Vol. 6). <http://doi.org/Article>

Jain, A. (2015). Emerging Markets—An Opportunity for Pharma to Drive Sustainable Growth. Retirado November 6, 2017, Disponível em:  
<http://www.pharmtech.com/emerging-markets-opportunity-pharma-drive-sustainable-growth>

Kahrilas, P. J., Falk, G. W., Johnson, D. A., Schmitt, C., Collins, D. W., Whipple, J., ... Joelsson, B. (2000). Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: A randomized controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 14(10), 1249–1258. Doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00856.x

Kakkar, A. K. (2015). Patent cliff mitigation strategies: giving new life to blockbusters. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 25(12), 1353–1359. Doi: 10.1517/13543776.2015.1088833

Kapczynski, A. (2009). Harmonization and Its Discontents : A Case Study of TRIPS Implementation in India – s Pharmaceutical Sector Harmonization and Its Discontents : A Case Study of TRIPS Implementation in India – s Pharmaceutical Sector. *California Law Review*, 97(6), 1571–1649. Doi: 10.15779/Z38K11P

Kapczynski, A., Chaifetz, S., Katz, Z., e Benkler, Y. (2005). Addressing global health inequities: an open licensing approach for university innovations. *Berkeley Technology Law Journal*, 20(2), 1031–1114. doi: Article

Kapczynski, A., Park, C., e Sampat, B. (2012). Polymorphs and Prodrugs and Salts (Oh My!): An Empirical Analysis of “Secondary” Pharmaceutical Patents. *PLoS ONE*, 7(12). doi: 10.1371/journal.pone.0049470

Karet, I. (2006). Patents for Chemicals , Pharmaceuticals and Biotechnology - Fundamentals of Global Law , Practice and Strategy. *Strategy*, 1–2.

- Kelly, C., Balance, T., Innovation, B., Act, T. H., e Link, C. (2017). The Balance Between Innovation and Competition : The Hatch- Waxman Act , the 2003 Amendments , and Beyond The Harvard community has made this article openly available . Please share how this access benefits you . Your story matters .
- Kesselheim, A. S. (2007). Intellectual Property Policy in the Pharmaceutical Sciences: The Effect of Inappropriate Patents and Market Exclusivity Extensions on the Health Care System. *The AAPS Journal*, 9(3), E306–E311. doi: 10.1208/aapsj0903033
- Lehman, B. (2003). The pharmaceutical industry and the patent system. *International Intellectual Property Institute*. Disponível em: [http://physicspatentattorney.com/Patent\\_Library/Community/Other/PharmaPatents.pdf](http://physicspatentattorney.com/Patent_Library/Community/Other/PharmaPatents.pdf)
- Leman Consulting S.A. (n.d.). Patents: Pharmaceutical Product Patenting Strategies. *Www.Lemanconsulting.Ch*, 1–6. Disponível em: [http://www.lemanconsulting.ch/doc/GB\\_PATENT\\_Product\\_patenting\\_strategies.pdf](http://www.lemanconsulting.ch/doc/GB_PATENT_Product_patenting_strategies.pdf)
- Levin, R. C., Klevorick, A. K., Nelson, R. R., e Winter, S. G. (2013). Appropriating the returns from industrial research and development. *Competition Policy International*, 9(2), 160–196. doi: 10.2307/2534454
- Lindberg, P., Eeling, D. K., D, J. F. R. Y. K., Dersson, T. A. N., Lundborg, P., e Rlsson, E. C. A. (2003). Review article : esomeprazole — enhanced bio-availability , specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion, 481–488. doi: 10.1046/j.0269-2813.2003.01481.x
- Long, C. (2000). Patents and cumulative innovation. *Washington University Journal of Law and Policy*, 2(January), 229–246. Disponível em: <http://www.wulaw.wustl.edu/journal/2/index.html>
- Ltd, E. (2011). Pharmaceutical Industry Bracing for Record Patent Expiries, EvaluatePharma Data Reveals. Disponível em: <http://www.prnewswire.com/news-releases/pharmaceutical-industry-bracing-for-record-patent-expiries-evaluatepharma-data-reveals-115099789.html>



- Ludwig, S. R., e Kelley, M. E. (2007). Pharmaceutical Patent Life Cycle Management after KSR International v . Teleflex.
- Merges, R. P., e Nelson, R. R. (1994). On limiting or encouraging rivalry in technical progress: The effect of patent scope decisions. *Journal of Economic Behavior and Organization*, 25(1), 1–24. Doi: 10.1016/0167-2681(94)90083-3
- Neves, A. (2008). Patentes e Inovação? O sistema de patentes promove a inovação? *Faculty of Pharmacy, University of Lisbon*, 1–112.
- OECD. (2004). Patents, Innovation and Economic Performance: Conference Proceedings.
- Office, E. P. (2016). Portugal\_en. Disponível em:  
[http://www.epo.org/footer/search?q=Portugal\\_en&btnG=Search&search=filings\\_by\\_country&ud=1&output=xml\\_no\\_dtd&oe=UTF-8&ie=UTF-8&client=EN\\_rebrush&proxystylesheet=EN\\_rebrush&ulang=pt-BR&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&entqtr=3&entqrm=0&lr=lang\\_en&wc=200&wc\\_mc=1&site=d](http://www.epo.org/footer/search?q=Portugal_en&btnG=Search&search=filings_by_country&ud=1&output=xml_no_dtd&oe=UTF-8&ie=UTF-8&client=EN_rebrush&proxystylesheet=EN_rebrush&ulang=pt-BR&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&entqtr=3&entqrm=0&lr=lang_en&wc=200&wc_mc=1&site=d)
- OPTUMRx. (2017). *Pristiq® (desvenlafaxine succinate) — First-Time Generic*.
- Pammolli, F., Magazzini, L., e Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(6), 428–438. Doi: 10.1038/nrd3405
- Panattoni, L. E. (2011). The effect of Paragraph IV decisions and generic entry before patent expiration on brand pharmaceutical firms. *Journal of Health Economics*, 30(1), 126–145. Doi: 10.1016/j.jhealeco.2010.09.004
- Preston, J. (2017). Major Drugs Going Off Patent. Disponível em:  
<https://medcitynews.com/2017/01/infographic-drug-patents-expiring-2017/>
- Public Law. (2003). 117 STAT. 2066, PUBLIC LAW 108–173—DEC. 8, 2003, The Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(6), 1013–5. Doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52295.x
- Richard G. Frank, P. . (2007). The Ongoing Regulation of Generic Drugs. *The NEW*

- ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 363(1), 1–3. Doi: 10.1056/NEJMp1002530
- Roin, B. N., Cytrynbaum, M., Howard, G., Joaquin, N., Mcgrath, M., Medrano-fernandez, A., ... Weyl, G. (2013). Do Firms underinvest in long-term research? Evidence from Cancer Clinical Trials.
- Sachs, J. D. (2001). Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development: Report of the Commission on Macroeconomics and Health. *Nature Medicine*, 8(6), 1–200. [http://doi.org/ISBN 92 4 154550 X](http://doi.org/ISBN%204%20154550%20X) (NLM classification: WA 30)
- Sagonowsky, E. (2017). Top 10 U.S. patent losses of 2017. Disponível em: <http://www.fiercepharma.com/special-report/top-10-u-s-patent-losses-2017>
- Sb, C. M., Puranik, S. B., Sagar, P., Sreenivasa, S., e Rao, C. (2014). RESEARCH AND REVIEWS : JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND NANOTECHNOLOGY Patents - An Important Tool for Pharmaceutical Industry ., 2(2), 12–16.
- Schacht, W. H., e Thomas, J. R. (2005). Patent Law and Its Application to the Pharmaceutical Industry: An Examination of the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984. *CRS Report for Congress*, 1–41. Disponível em: <http://www.law.umaryland.edu/marshall/crsreports/crsdocuments/rl3075601102005.pdf>
- Scherer, F. M. (2009). The Political Economy of Patent Policy Reform in the United States. *Journal on Telecommunications and High Technology Law*, 7(2004), 167–216.
- Sokal, A. M., e Gerstenblith, B. A. (2010). The Hatch-Waxman Act: encouraging innovation and generic drug competition. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(18), 1950–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615183>
- Staton, T. (2016). With patent strikedown, Teva's new Copaxone formula loses two defenses against generics. Disponível em: <http://www.fiercepharma.com/pharma/patent-strikedown-teva-s-new-copaxone-formula-loses-two-defenses-against-generics>

Thomas, J. R. (2010). Patent “evergreening”: Issues in innovation and competition.

*Patent and Innovation Issues for Inventors*, 99–111. Disponível:

<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84932172033&partnerID=tZOtx3y1>

U.S. Food and Drug Administration. (2006). Generic Competition and Drug Prices.

Disponível em:

<https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm129385.htm>

USPTO. 35 USC 101: Statutory Requirements and Four Categories of Invention (2015).

Disponível em: [https://www.uspto.gov/sites/default/files/101\\_step1\\_refresher.pdf](https://www.uspto.gov/sites/default/files/101_step1_refresher.pdf)

Wesley M. Cohen, Richard R. Nelson, J. P. W. (2000). Protecting Their Intellectual

Assets: Appropriability Conditions and Why U.S. Manufacturing Firms patent (or Not). *Nber Working Paper Series*.